

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

359

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MARIA René-Paul-Louis
né le 26 mai 1930, à Aubigny (Cher)

Présentée et soutenue publiquement le

1961

**ESSAI D'APPRÉCIATION
SUR L'ACTIVITÉ CLINIQUE
DES EXTRAITS DE TRYPANOSOMA CRUZI
DANS QUELQUES CANCERS**

Président : M. BRUMPT, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

MARIA René-Paul-Louis

né le 26 mai 1930, à Aubigny (Cher)

Présentée et soutenue publiquement le

1961

**ESSAI D'APPRÉCIATION
SUR L'ACTIVITÉ CLINIQUE
DES EXTRAITS DE TRYPANOSOMA CRUZI
DANS QUELQUES CANCERS**

Président : M. BRUMPT, Professeur



IMPRIMERIE GIRAUD-RIVOIRE, LYON — 1961

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroché (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tanon
Cliniques chirurgicales	N.
	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales de l'encéphale (St-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	N.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENEGRE (J.)
	Boucicaut
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	St-Antoine
Cliniques médicales	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologique (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition (H.-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	GARCIN (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Cliniques obstétricales	MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisologie (Laënnec)	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	N.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	N.
Clinique urologique (Cochin)	GIROUD (A.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
» » (Prof. à titre personnel)	SEZE (S. de)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	VERNE (J.)
Histologie	

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» (Prof ^r à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Prof ^r à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» (Prof ^r à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Prof ^r à titre personnel)	LEVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Prof ^r à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (Prof ^r à titre personnel)	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» (Prof ^r à titre personnel)	DJOURN (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Ophthalmologie	BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. BUSSET (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Parasitologie	CHABAUD (A.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie appliquée à l'Edu- cation Phys. et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÆPER (J.) MAURICE (J.) RICHTER (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)		AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) LOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Ol.) LESOBRE (R.) MACREZ (O.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		
Histologie	GOUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. GORRE-HURST (M ^{lle} L.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.) DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine légale	ALBAHARY (C.)		
Médecine du travail	LHERMITTE (F.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Neurologie			
Obstétrique			

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.)	Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
	POLONOVSKI (C.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		CERNEA (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.),
	LECHAT (P.)		m. c. agr.
Physiologie	DEJOURS (P.)		GRELLET (M.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.),	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	m. conf. pr. s. ch.		LAMOTTE (M.)
	KELLERSHOHN	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale	GRASSET (J.)
	ABOULKER (P.)		MAYER (M.)
	AMELINE (A.),		RAVINA (J.)
	pr. s. ch.	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
Clinique chirurgicale	HUGUIER (J.)		OFFRET (G.)
	OLIVIER (C.)	Clinique oto-rhino-laryngo-	
	PADOVANI (P.)	logique	MADURO (R.)
	POILLEUX (F.)	Clinique pédiatrique et	
	ROUX (M.)	puériculture	LAPLANE (R.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique médicale	DOMART (A.)	Clinique urologique	KUSS (R.)
	PERRAULT (M.)	Médecine légale	GAULTIER
	RAMBERT (P.)		
	THIERRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.)
Secrétaires	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)	LAUNAY (C.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	M ^{lle} DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	M ^{mes} CONTET (J.), FORGET (F.)	
	M ^{mes} LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON FILS

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUMPT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Parasitologie. Pathologie exotique,
Assistant des Hôpitaux

qui a bien voulu accepter la prési-
dence de cette thèse.
Hommage respectueux.

A NOS JUGES,

Notre respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COUDERT,

qui a bien voulu guider notre travail,
notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR COUAILLIER,

Médecin-chef de l'Hôpital de Provins.

pour son enseignement pratique de
grande valeur et son dévouement pro-
fessionnel qui restera un exemple, notre
très grande reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Aoustin

Chirurgien de l'Hôpital de Provins,

qui a bien voulu nous faire le témoin
de ses observations.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOUCHART,

Radiologue de l'Hôpital de Provins,

qui a mis à notre disposition ses
documents.

Amical souvenir.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PERRIER,
Médecin-chef du Centre hospitalier de Bourges,

A MONSIEUR LE DOCTEUR METZGER,
Médecin-adjoint du Centre hospitalier de Bourges,

pour l'enseignement qu'ils ont bien
voulu nous donner, notre fidèle sou-
venir.

A TOUS MES AMIS.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

A. Travaux initiaux russes sur l'animal.

L'action du Trypanosome sud-américain, *Schizotrypanum cruzi*, fut étudiée, depuis 1938, par ROSKIN.

« Chez l'animal présentant une tumeur maligne, les trypanosomes vivants, injectés, se localisent dans le néoplasme.

Ils se multiplient alors en grand nombre et souvent s'amassent à l'intérieur de la cellule néoplasique.

Le *Schizotrypanum cruzi* détruit la cellule maligne : il y a d'abord dégénérescence du noyau, puis éclatement de la cellule.

Un effet semblable est produit également avec les trypanosomes tués, ce qui suggère la notion de toxine » (1).

B. Essais cliniques russes.

ROSKIN, dans une publication intitulée « De l'action de l'endotoxine schizotrypanosomique sur les tumeurs malignes » (1) et que cite également KLYUEVA (2), a tenté à titre d'orientation de transporter en clinique les données expérimentales obtenues.

« Dans ce but, nous avons essayé de traiter par l'endotoxine trypanosomique un groupe de malades atteints de cancer du larynx, affection choisie parce que permettant l'observation des changements survenant précocement après les injections et le mécanisme même du processus.

Toute la préparation du sérum se faisait aseptiquement et au bout de dix jours, il perdait son activité thérapeutique. Il fallait toujours le conserver au frais.

Les injections pratiquées dans le tissu même de la tumeur passaient de 0,5 cm³ à 1 cm³, puis 2 cm³, dose maxima de l'endotoxine, au rythme d'une tous les deux jours.

Et voici l'histoire de deux cas :

1. Malade F. (charpentier), 62 ans.

En observation depuis le 16 mars. Violentes douleurs à la déglutition.

La biopsie, le 22 mars, définit un cancer à cellules plates.

Le 3 mai, le malade est hospitalisé pour traitement à l'endotoxine.

L'épiglotte n'est plus qu'une tumeur déformée, désagrégée, saignante, les deux plis aryépiglottiques sont épaissis et entièrement ulcérés, les deux cordes vocales supérieures sont couvertes de tubercules et leur surface également ulcérée.

Du 8 au 13 mars, 2,5 cm³ d'endotoxine furent injectés dans la tumeur de l'épiglotte et de la corde vocale supérieure gauche, après quoi les douleurs cessèrent complètement, le malade put manger. Les tissus avaient fortement pâli, l'hémorragie cessait.

Il fut nécessaire de reprendre les injections à la suite de la réapparition des douleurs (après un repos de six jours).

Le malade reçut en tout 13 injections en un mois et demi de traitement, sans présenter de réaction locale ou générale.

Le Docteur VOZNESSENKI concluait à une amélioration notable durant la première partie du traitement, se manifestant par la réduction de la tumeur, la pâleur des tissus, la disparition des douleurs, et de l'hémorragie.

Lors de la reprise du traitement, le processus resta stationnaire, l'amélioration ne progressa pas.

Le malade quittait l'hôpital, suivi et examiné tous les 15 jours, jusqu'en octobre 1937 :

Etat stationnaire de la tumeur, état général satisfaisant ; le malade ne se présenta plus alors.

2. Malade K. (confiseur), 42 ans. En observation depuis le 2 avril, accuse de fortes douleurs à la déglutition.

A l'examen, des deux côtés du cou, gros paquets ganglionnaires, tuméfiés, et douloureux. Le larynx se présente comme

une tumeur ferme, mamelonnée, saignant fortement par endroits.

L'examen microscopique montre la nature maligne.

L'Institut oncologique refuse de traiter le malade par radiothérapie.

En deux mois de traitement (au total : 16 injections d'endotoxine) les masses ganglionnaires diminuent, les douleurs cessent, la tumeur se rétracte, l'hémorragie stoppe, les cartilages aryénoïdiens acquièrent une certaine mobilité, le malade reprend 2 kg.

De nouveau présenté pour radiothérapie devant l'amélioration, le malade fut admis.

Le 25 août, après un traitement selon la méthode de COUTARD, de nouveau examen du malade : amélioration du larynx, bon état général, augmentation du poids.

Le malade ne revint plus alors.

Donc en conclusion :

1. Action analgésique des injections d'endotoxine.
2. Dans un cas, une amélioration clinique manifestement prouvée par le fait que le malade peut subir un traitement radiothérapique, alors qu'il était au départ contre-indiqué par l'état des lésions.
3. Diminution des phénomènes inflammatoires.
4. Arrêt de l'hémorragie des tumeurs.

Comme le cancer du larynx est une maladie extrêmement grave et que les narcotiques restent souvent sans résultats, sur la base de nos essais limités, des observations ultérieures s'imposent. »

ROSKIN incitait à tenter des observations sur des cas plus nombreux.

KLYUEVA (2), notamment rapporte les faits suivants :

« A ma demande, V. PARIN, obtenait une culture de *Schizotrypanum* du Laboratoire du Professeur GOAR.

Tout d'abord, les races de trypanosomes étaient séparées et cultivées sur le triatome par MOSHKOVSKI. Cette souche était testée dans sa puissance par l'extraction de la substance anticancéreuse des trypanosomes. L'action de l'extrait fut observée en expérimentation animale et en clinique. (le travail histologique et cytologique était confié à ROSKIN.)

L'expérience était pratiquée sur souris blanches avec sarcome 180 transplanté ; elle montra que la souche avait une action inhibitrice.

Cette destruction des tumeurs était produite par les extraits et les lysats de trypanosomes.

Puis l'injection sous-cutanée, intramusculaire ou intratumorale de la substance cancérolytique KR, fut pratiquée sur des sujets souffrant de tumeurs malignes, et provoqua la désintégration de la tumeur.

Ceci fut contrôlable dans des cancers du larynx, de l'œsophage, de la gorge, de la lèvre et du cerveau.

Dix cas de cancer laryngé furent traités avec KR et dans cinq cas, la tumeur se désagrégea. Un cas était inopérable et incurable : après l'injection de KR et rayons X la grosseur disparut et n'est pas réapparue deux ans et demi plus tard.

L'effet cancérolytique fut favorable chez trois malades souffrant de cancers avancés du cerveau, pour trois des cinq porteurs de cancers inopérables du poumon et chez un sujet avec carcinome incurable de la lèvre.

C. Essais expérimentaux français.

En France, RUDALI eut l'intention de vérifier ces faits et d'étudier la corrélation entre la maladie de Chagas et le cancer (3).

Malheureusement, des expériences peu poussées furent pratiquées (1942).

L'expérience n° 1 de RUDALI porta sur une série de 12 rats blancs, jeunes, pesant environ 60 g chacun.

Le 6 mai 1942, fut inoculée à ces animaux une tumeur mise à disposition par M. GUÉRIN de l'Institut du Cancer de Villejuif (tumeur spontanée du rat observée en 1943, transmise depuis par greffes successives. Le rat servant à la greffe représentait le 94^e passage de cette tumeur dont la caractéristique principale était de ne donner que des métastases ganglionnaires).

La greffe s'effectuait par le moyen du trocart, après fragmentation de la tumeur d'origine, épilation, asepsie de la région, puis introduction de petits morceaux de tumeur, dans les régions dorso-lombaires G et D, retrait du trocart et dépôt sur le point d'inoculation d'une goutte de collodion.

Le 5^e jour (11 mai), 6 sur les 12 rats reçoivent une inoculation intrapéritonéale de sang de souris qui, ce jour, présente de nombreux trypanosomes.

Vers le 10^e jour (16 mai), les tumeurs deviennent évidentes : on a 100 % de résultats positifs.

Vers le 13^e jour, le *Trypanosoma cruzi* apparaît dans le sang périphérique des rats.

L'évolution des tumeurs est normale : à aucun moment on n'a constaté leur diminution.

Il résulte de cette expérience que *T.C.* n'a pas de tendance à diminuer la tumeur cancéreuse, bien que sur les six rats porteurs de *T.C.* quatre aient montré une survie de dix jours environ. RUDALI ne croyait pas que ceci puisse justifier les conclusions de ROSKIN.

Dans l'expérience n°2, un deuxième lot de 11 rats fut utilisé.

Au lieu d'injecter *T.C.* après la greffe, on a fait précéder l'inoculation à l'opération. Techniques identiques : le 19 juin 1942, 5 des 11 rats ont été inoculés avec un trypanosome provenant du sang d'une souris qui à ce jour présentait de 1 à 2 *T.C.* par champ microscopique.

Le 6^e jour, donc le 25 juin, on a greffé à ces animaux et à 6 autres devant servir de témoins un cancer (95^e passage).

Ici, comme précédemment, l'intention de RUDALI était de savoir si le cancer des rats ayant reçu *T.C.* évoluait d'une manière différente de celui de rats qui n'avaient pas reçu l'inoculation. L'opération fut bien supportée par tous les animaux.

T.C. apparaît dans le sang périphérique des animaux inoculés le 15^e jour environ. Les cancers ont apparu et évolué de la même façon chez les rats trypanosomés et chez les témoins. A aucun moment on n'a pu constater une régression de la tumeur.

Enfin l'expérience n° 3 porte sur 12 rats jeunes. Mêmes techniques, mais inoculation et greffe le même jour (11 mai 1942).

Sur les 12 greffes, 2 ont échoué et la tumeur ne s'est pas développée (probablement à cause d'une faute opératoire).

Les résultats de cette expérience sont identiques à ceux des deux autres ; les tumeurs n'ont pas diminué sous l'influence de la trypanosomose et la mort survient sensiblement à la même date pour les deux groupes d'animaux.

RUDALI ne mésestime pas la valeur des expériences de ROSKIN, considère que lors des expériences russes le trypanosome était un germe brésilien, très virulent et l'animal d'expérience, la souris (le rat pouvant même être tout à fait réfractaire à l'injection par *T.C.* quand il atteint un certain âge.)

Les conclusions tirées par l'auteur de ses expériences étaient que *T.C.* ne semble pas devoir diminuer la tumeur cancéreuse chez le rat, qu'une infection du rat avec *T.C.* n'empêche pas la greffe ni l'évolution du cancer, enfin que *T.C.* ne résorbe pas les tumeurs greffées antérieurement chez le rat.

Toujours en France, il faut citer les travaux de GAILLIARD, BRUMPT et MARTINEZ, (4 et 5).

Ces auteurs traitent 26 cas de cancers par inoculation : 23 cancers d'origine épithéliale diverse dont :

6 épithéliomas malpighiens :

- Cancer développé sur une brûlure à l'avant-bras,
- Cancer de l'amygdale, du sinus maxillaire et de la langue,
- Deux adénopathies cervicales à point de départ inconnu,

2 cancers du sein :

- Une récurrence locale après opération et un cancer inopérable avec métastase cérébrale.

2 épithéliomas glandulaires :

— Rectum et frein de la langue.

2 épithéliomas intermédiaires :

— Col de l'utérus et adénopathie cervicale à point de départ inconnu .

1 épithélioma malpighien atypique :

— Adénopathie cervicale.

7 épithéliomas cutanéomuqueux, d'histologie non précisée dont trois cancers de l'œsophage, cancers de l'épiglotte, de la peau (mollet), du voile du palais, un cancer anal développé sur rétrécissement par maladie de Nicolas-Favre.

D'autre part, une polypose colique dégénérée, un cancer thyroïdien et un cancer de la région zygomatique.

2 tumeurs sarcomateuses :

— Un lymphosarcome de la région sacro-iliaque,

— Un sarcome fibroblastique d'une côte,

et enfin une tumeur non spécifiée de la région parotidienne.

Parmi ces 26 malades, nous savons que 11 sont morts, de 15 jours à 5 mois après l'inoculation.

Cinq autres ont été emmenés par leur famille et nous n'avons pas la preuve de leur mort. Les dix derniers sont sortis de l'hôpital et ont été perdus de vue après un temps d'observation variant entre un et trois mois.

Cliniquement, les résultats favorables ont été :

— l'amélioration et la réduction d'un énorme épithélioma du mollet, l'amélioration dès l'apparition de la fièvre d'une grosse adénopathie néoplasique ulcérée, qui s'est maintenue pendant un mois et dix jours, et dans un cas de cancer du sinus maxillaire, diminution de volume d'énormes bourgeons néoplasiques.

Une sédation relative de la douleur se manifesta dans un cas de tumeur parotidienne et dans un épithélioma de la langue.

Mais il ne semble pas exister de survie.

Dans le cas du cancer anal sur maladie de Nicolas Favre antérieure, il y a amélioration de l'état général et arrêt de la sécrétion.

Dans un cas on a noté rétrocession de la masse tumorale et cicatrisation de la peau : il s'agissait d'épithélioma cylindrique glandulaire de la sous-muqueuse rectale avec ulcération cutanée.

Pour 7 biopsies et un prélèvement *post-mortem* pratiqués, une seule fois on a trouvé des images de lyse cellulaire.

Les auteurs concluaient qu'il était délicat de tirer des résultats définitifs.

D. Essais expérimentaux étrangers.

Des essais expérimentaux furent également tentés à l'étranger :

Etudes d'abord les tentatives de SPAIN, aux Etats-Unis (6).

Matériels et méthodes : les cultures de *Trypanosoma cruzi* poussèrent sur milieu NNN agar avec un excès de solution Tyrode, en incubation à 24-25° C.

Après préparation des lysats, les produits furent injectés à des souris de races diverses et présentant des types divers de tumeurs. (Les injections étant toujours pratiquées en sous-cutanée aussi loin que possible de la tumeur.)

Les souris furent placées individuellement dans des vases et nourries avec des aliments comprimés.

Les animaux de contrôle ont reçu des injections de liquide stérile dilué avec la même quantité d'eau distillée et de métaphène comme les lysats.

Le nombre des injections et les quantités de solution injectée furent les mêmes pour les groupes de contrôle et les groupes traités.

Poids du corps, dimension des tumeurs, nécropsie systématique furent étudiés.

Aucune toxicité sur la cellule hépatique ou rénale ne fut constatée.

On ne releva pas de différences microscopiquement et macroscopiquement entre les animaux traités porteurs de tumeurs, souris de la souche A (carcinome mammaire spontané et carcinome n° 119 transplanté) et les mêmes types de souris porteuses de tumeurs, traitées avec un milieu stérile.

Ceci fut également valable dans le cas du carcinome mammaire spontané (d'une dimension supérieure à un centimètre) pour la souche « Bagg Albino ».

Cependant, dans cette dernière souche, pour le même type de tumeur (mais de moins d'un centimètre) il y avait un plus grand degré d'inhibition dans les groupes traités que dans les groupes de contrôle.

Le pourcentage des souris ne montrant pas d'effets était : groupe de contrôle, 71 %, groupe traité, 46 %.

Ce résultat ne fut pas considéré comme suffisamment significatif et ne permit pas d'établir que le lysat de *Trypanosoma cruzi* exerce un effet cancérolytique spécifique.

Dans un autre groupe de souris « Bagg-Albino » porteuses d'un carcinome mammaire spontané d'un centimètre et moins, cinq injections quotidiennes furent pratiquées, la dose étant augmentée de une unité chaque jour. 48 heures après la dernière injection, chaque animal ayant reçu une dose totale de 15 unités, les souris furent sacrifiées.

Les résultats furent considérés comparables à ceux obtenus sur les souris semblables recevant 45 injections de milieu stérile.

Une grande série d'expérience furent exécutées en utilisant des souris de la race « Bagg-Albino », avec sarcome 180 implanté. Cette tumeur se révéla être complètement inutilisable, les animaux traités et contrôlés à la fois, montrant un pourcentage élevé de complètes régressions.

Les résultats ne confirment pas ceux que publient ROSKIN et KLYUEVA dans des rapports fragmentaires.

Il est possible que la contradiction provienne de différences dans la nature ultime du lysat.

En conclusion, SPAIN (1948) indiquait :

1. Il ne fut pas noté d'inhibition de tumeur chez les souris « Bag-Albino » porteuses d'un carcinome mammaire spontané de plus d'un centimètre, lors du traitement avec lysat de *T. cruzi* ; d'autre part, pour la même souche de souris, porteuses de tumeurs de moins d'un cm, un degré d'inhibition fut noté, celui-ci fut sérieusement contrôlé.

2. L'inhibition notée ne peut pas être attribuée aux effets d'une mauvaise nutrition ou aux infections bactériennes concomitantes.

3. Il n'y eut pas d'inhibition chez les souris de souche « A » porteuses de tumeur (carcinome mammaire spontané, ou carcinome 119 transplanté) lors de leur traitement avec lysats de culture de *T.C.*

Parmi les auteurs étrangers, LOB s'intéresse également aux travaux de ROSKIN et KLYUEVA.

LOB (7) note que les résultats des expériences entreprises peuvent être considérés comme négatifs.

Seule son expérience n° 3 donna des résultats caractéristiques, mais il est possible qu'ils soient dus à une erreur de technique puisque les expériences suivantes pratiquées sur un plus grand nombre de souris ne les vérifient pas.

LOB, parlant des résultats « spectaculaires » publiés par les auteurs russes, les attribue au fait que ROSKIN et ses Collaborateurs disposaient de souches de *Schizotrypanum* différentes des siennes ou arrivaient à obtenir une souche plus riche par le nombre des *Schizotrypanum*.

Chez l'homme, des succès sont obtenus par l'association de KR et de radiothérapie, plusieurs cas sont encore en traitement actuellement. L'expérience n° 3 de LOB est réalisée avec le flagellé vivant.

Le 11 septembre 1947, 30 souris mâles sont greffées avec un adénocarcinome du sein, elles sont divisées en trois lots :

1° T : 10 souris témoins.

2° G tr : 10 souris greffées et trypanosomées simultanément.

3° Tr + G : 10 souris déjà injectées de trypanosomes.

La mortalité jusqu'au 12 novembre 1947 a été de 80 % chez les témoins, de 100 % chez les souris préalablement trypanosomées.

Les résultats de cette expérience semblaient montrer qu'il existe une inhibition de la croissance des tumeurs, surtout marquée dans la série des souris trypanosomées avant la greffe ; cette inhibition se marque aussi à un moindre degré quand les animaux sont trypanosomés et greffés simultanément.

Il est possible que l'inhibition de la croissance tumorale chez les souris préalablement trypanosomées relève uniquement d'une diminution de réactivité de l'animal vis-à-vis de la greffe, ce que l'on rencontrerait dans toute autre maladie infectieuse cachectisante.

C'est pourquoi les expériences reprises sur un plus grand nombre d'animaux montrent qu'il n'y a pas de rapport net entre le nombre des *Schizotrypanum cruzi* et l'évolution de la croissance des tumeurs chez les souris traitées.

Aux Etats-Unis, de nouveau, HAUSCHKA et GOODWIN (8) se penchent sur le problème de l'endotoxine de *Trypanosoma cruzi* (KR), dans le traitement des tumeurs malignes des souris.

Depuis mars 1945, 8 souches diverses de *T. cruzi* ont été essayées contre cinq variétés de tumeurs malignes sur plus de 1 300 souris expérimentales.

Parmi les 8 souches de *Trypanosoma cruzi* figurait la souche « S » (souche que nous retrouverons avec MALISOFF) les tumeurs furent : sarcomes 37 et 180 transplantés sur souris « Swiss » et « A » ; carcinome 119 sur souris A, adénocarcinome mammaire spontané et transplanté sur souris « C 3 H et D B A ».

De l'infection des souris par les diverses souches de *Trypanosoma cruzi*, résultait une inhibition appréciable de la croissance de la tumeur, mais il ne se produisait que

très peu de régressions tumorales, et généralement la vie des souris cancéreuses n'était pas prolongée par rapport aux contrôles.

Les parasites ne se montrèrent pas notablement « tumo-rotropiques » comme l'exposèrent les Russes.

Les souris cancéreuses infectées par la souche « W-BH » toujours mortelle moururent 8-13 jours après l'inoculation.

La perte de poids de ces animaux se révéla considérable et la croissance, des tumeurs presque supprimée. Lorsqu'on voulut maîtriser l'infection avec le dérivé quinoléique 7602 Bayer, l'inhibition tumorale disparut. La forme aiguë de la maladie de Chagas n'a donc pas de valeur clinique dans le traitement des processus malins.

Toujours aux Etats-Unis, il faut signaler les études de MALISOFF (9).

Les carcinomes mammaires spontanés des souris venaient d'une souche très utilisée par les chercheurs sur laquelle de nombreux contrôles étaient pratiqués et ne montraient pas de rémissions spontanées.

Le sarcome 180 des souris fut choisi à un stade avancé de développement de la tumeur.

Un effort fut tenté pour obtenir des préparations de KR avec la même régularité ; le plus grand facteur d'incertitude était la difficulté d'établir exactement le nombre des organismes : le fait que les préparations n'étaient pas de force égale est suggéré par les réponses animales qui n'étaient pas tout à fait proportionnelles au dosage total (une préparation de KR provoquait une mortalité élevée qu'il est possible d'attribuer à l'inexactitude de la purification).

Les caractères des régressions peuvent être constatés par les histoires des cas typiques suivants :

Souris 21 : Carcinome mammaire spontané. Tumeur de la région inguinale gauche $1 \times 1,5$ cm.

Elle était ferme et infiltrée dans le tissu environnant. Le traitement débuta le 30 juin 1947 et fut stoppé le 22 juillet, un total de 18 injections fut pratiqué avec une dose uniforme d'une unité par injection.

Le rétrécissement et le ramollissement sensible de la tumeur apparut après le 4^e jour d'injection, après la 7^e injection, seul un petit nodule était palpable, après la 12^e la tumeur ne pouvait plus du tout être palpée.

L'animal fut sacrifié et autopsié le 14 août.

Aucune tumeur ne fut trouvée. A 2 mm, un nodule constitué de tissu fibreux existait à l'endroit de la tumeur d'origine. Tous les organes étaient normaux à l'examen microscopique.

Souris 54 : Sarcome 180. La tumeur initiale avait 10 jours, 5,5 cm de diamètre, ferme et partiellement ulcérée.

Les injections avaient débuté le 15 juillet 1947, un total de 7 fut pratiqué dans l'espace d'une semaine. Après la 4^e injection, la tumeur devint plus petite, complètement ulcérée et se caséifia ; après la 6^e injection, la tumeur avait 0,25 cm de diamètre, après la 7^e injection, la tumeur était entièrement disparue et le lieu d'origine entièrement recouvert d'un épithélium jeune.

La souris était encore en vie trois semaines après le retour à la normale, temps durant lequel elle perdit son apparence naine et gagna du poids. Elle fut tuée alors et autopsiée.

Aucune tumeur ne fut retrouvée. Du tissu fibreux s'était constitué dans la région sous-cutanée. Tous les organes étaient normaux macro et microscopiquement.

Il apparut qu'avec une préparation puissante de KR, une dizaine ou davantage d'injections, des jours consécutifs, peut produire 100 % de rémission de la tumeur sans dommage pour les autres organes.

L'atteinte hépatique a été notée seulement dans le cas de deux souris ; toutes les deux moururent avant un traitement important de K.R., c'est-à-dire, après trois et cinq injections (souris 30 et 34) et les deux avaient été traitées avec la même préparation considérée impure, (la souris 30 eut une tumeur exceptionnellement étendue dès le début).

Dans les deux cas, il n'y eut pratiquement pas de régression et l'examen fait penser qu'il était possible que les

deux souris aient présenté une atteinte hépatique avant l'expérience.

D'ailleurs, aucun autre organe, quel qu'il soit, ne fut trouvé atteint parmi les 100 animaux soumis à l'autopsie à la même date.

Dans la série A (carcinome) les diminutions de tumeurs furent notées dans tous les cas. Une complète régression a été notée entre 25 et 33 % des cas reposant sur le préparation de K.R. utilisée et le nombre des injections pratiquées. 50 % des animaux gardés vivants n'ont montré aucun retour des tumeurs pour une période d'environ 1-2 mois.

40 souris avec sarcomes 180 sont en cours de traitement et en voie de guérison. Pour un groupe, complète régression dans 9 cas sur 11 et 1 échec.

Dans 15 cas de contrôle, non traités par K.R., deux animaux ont montré des signes de régression lesquels étaient fort ralentis. Quand les régressions surviennent avec K.R., l'effet est au contraire rapide et visiblement en rapport avec les injections.

Un groupe de 14 animaux bien portants fut testé avec K.R. en recevant quatre fois la dose thérapeutique durant 11 injections, et fut sacrifié : tous les organes étaient normaux à l'autopsie et à l'examen histologique.

MALISOFF concluait : « Nos expériences montrent que l'endotoxine de *T. cruzi* exerce un effet lytique sélectif sur les tumeurs malignes de la souris, comme le carcinome mammaire spontané et le sarcome 180.

L'endotoxine n'est pas toxique pour un tissu normal dans les conditions thérapeutiques, et en concentration quatre fois plus forte. »

E. Essais expérimentaux lyonnais.

Depuis 1946, en France, l'Ecole lyonnaise a poursuivi des essais expérimentaux.

Voici une relation des travaux de COUDERT et de son élève JUTTIN (10).

La souche de sarcome indifférencié à grosses cellules provenait du Laboratoire de M. le Professeur GUÉRIN, de l'Institut du Cancer de Villejuif.

Un trocart à mandrin mousse, agissant comme piston, portait le fragment tumoral de la taille d'une lentille à 1-2 cm dans la région sous-cutanée.

Il se développait une tumeur en un mois, s'accompagnant de métastases ganglionnaires et viscérales qui entraîne la mort par anémie et cachexie.

Animaux choisis jeunes en bon état général : femelles non gestantes ou mâles castrés chirurgicalement ; pesés régulièrement, régime équilibré.

Plus tard, en vue d'assurer aux résultats une plus grande régularité et une plus grande constance, les auteurs pratiquèrent leurs greffes par injection sous-cutanée de cellules cancéreuses en suspension dans du sérum physiologique. (Broyage aseptique d'un fragment de tumeur prélevée de façon aseptique.)

1/4 à 1/2 cm³ est reçu par chaque animal. Les risques de nécrose ou d'infection sont évités par contrôle cytologique.

A partir du 5^e jour, petite tuméfaction dure au lieu de l'injection, puis fléchissement de l'état général, augmentation de la tumeur, pouvant s'ulcérer. Il y a mort par cachexie à la fin de la 4^e semaine.

Avec la seconde technique, les échecs ont lieu seulement si les greffons sont prélevés dans les tumeurs âgées, nécrotiques ou infectées.

Dans une première série d'essais, 20 millions de trypanosomes sont injectés en une dose massive unique en intramusculaire à des rats porteurs de tumeurs depuis trois semaines : arrêt momentané dans l'extension de la tumeur, avec reprise de l'évolution.

Dans une autre série d'essais, le traitement avec émulsion de trypanosomes chauffés et conservés en milieu liquide est institué le lendemain de la greffe, en injections quotidiennes pendant 15 jours à 3 semaines : arrêt dans

l'apparition de la tumeur locale avec arrêt du traitement. développement et évolution avec un mois de retard par rapport aux témoins.

Dans les séries suivantes, l'extrait stabilisé fut toujours utilisé, redissout au moment de l'injection.

Dans une série avec début de traitement, 7 jours après la greffe : dans 80 % des cas, guérison définitive, avec disparition de la tumeur à la fin des 15 jours, laissant subsister seulement un nodule de la grosseur d'un grain de blé. Animaux en bon état général 6 mois après la fin du traitement : une nouvelle greffe pratiquée alors évolue de façon identique à celle des témoins.

Dans les séries avec début de traitement 10 jours après la greffe, durant un mois, chez les animaux avec tumeur de la grosseur d'une noisette : 40 % seulement de succès durables (guérison définitive). Dans les autres cas, évolution simplement ralentie, puis à l'arrêt du traitement, reprise de l'évolution.

Dans les séries avec début de traitement 15 jours après la greffe, durant 21 jours, mauvais résultats, seulement une survie relativement plus grande.

F. Essais cliniques.

Des essais cliniques de COUDERT, il est possible de constater que les néoplasmes épithéliaux paraissent donner des résultats plus intéressants que les sarcomes ; les observations confirment celles de ROSKIN dans les cas de néoplasmes de la langue ou du larynx ; dans le cas de néoplasmes très avancés, l'action lytique reste incomplète.

La crainte de réactions générales fébriles avec doses thérapeutiques internes entraînant des lyses massives, conduit à limiter l'intensité du traitement.

Après action du médicament chez l'homme, il a été possible de constater la rétrocession des masses néoplasiques et la cicatrisation de certaines localisations.

(Dans trois cas de néoplasmes de la langue, guérison

clinique en dehors de toute cure chirurgicale ; récidive dans un cas. Un autre fut perdu de vue alors que cicatrisé. Dans le dernier cas, pas de rechute pendant six ans. Tous ces cas appartiennent à des néoplasmes récents et limités.)

SPADOTTO (10), dans sa thèse, rapporte 15 observations. Il déclare ne pas avoir observé de régression de volume tumoral ; mais il s'agissait de néoplasies déjà très évoluées : il eut cependant l'impression d'un ralentissement notable de l'évolution du processus tumoral.

ROZEN (12) apporte 17 observations. Etant donné la gravité des cas cliniques rapportés, il ne constate aucune diminution de volume d'une quelconque tumeur, mais étudie l'action des extraits de *T.C.* sur d'autres manifestations cliniques.

GASIGLIA (13) illustre dans sa thèse le traitement d'un cancer ulcéré du sein par extraits de *Trypanosoma cruzi* : il s'agissait d'un épithélioma atypique infiltrant à caractères nettement sécrétoires, caractérisé par des amas de cellules polygonales, à activité mitotique marquée.

La malade était vue dans un état d'extension de la tumeur la rendant inopérable.

Le traitement exclusif, par l'extrait de trypanosome commercial, amène en trois mois une régression spectaculaire jusqu'à un stade opérable. Exérèse chirurgicale puis continuation du traitement : absence de récidive constatée au bout de cinq mois.

Enfin, BROD (24) rapporte récemment l'observation d'une malade ayant subi en 1951 l'ablation d'un sein pour tumeur néoplasique.

En 1958, un syndrome pleuropulmonaire et des douleurs vertébrales basses, en amenant la malade à consulter, permettaient après ponction et radiographies, de retrouver un épanchement de type hémorragique et un processus d'ostéose mitotique au niveau des vertèbres.

En août 1959, on découvre, de plus, un gros foie dur et sensible et une fracture déchiquetée sur os géo-

dique après fracture spontanée de l'humérus gauche.

Morphine, puis extraits de *T.C.* par cures de dix jours.

Deux mois plus tard, il existe radiologiquement une consolidation certaine avec deux géodes au centre du foyer.

En été 1960, le foie est insensible et de volume normal, les mouvements du bras gauche sont souples et non douloureux.

Aucune preuve absolue n'a été apportée pour affirmer qu'il s'agit bien de métastases néoplasiques.

Cependant, en même temps, sont réunis :

— une pleurésie hémorragique, d'allure bâtarde et trainante,

— une image vertébrale très suspecte,

— un gros foie induré,

— une fracture spontanée géodique,

— un état de cachexie progressive, l'ensemble survenant après une ancienne, mais certaine néoplasie du sein.

G. Travaux expérimentaux récents.

KLYUEVA et ROSKIN traitent, en 1957, du « problème des antibiotiques anticancéreux » (14).

« Les observations cliniques contenues au Chapitre IV autorisent à conclure à une involution des processus tumoraux de l'homme portant sur le foyer tumoral initial, les métastases, les récives tumorales, par la médication trypanosomique et à une action sur les tumeurs malignes de localisations diverses (lèvres, larynx, sein, rectum, œsophage, langue) et de structures suivantes :

— cancer à cellules plates, cellules plates cornées, basocellulaire, squirrhe, formations précancéreuses (adénome papillaire, leucoplasie, parakératose, hyperkératose). »

Enfin, des recherches expérimentales, récentes, ont été rapportées par COUDERT, BATTESTI et PAPAGEORGIOU (15) ; les résultats seront exposés au Chapitre II, lors de l'étude de l'indice mitotique.

Et ceci nous conduit à étudier les effets macroscopiques, histologiques, biologiques des extraits de *T.C.*

CHAPITRE II

BASES THÉORIQUES ET EXPÉRIMENTALES

A. Inoculations à l'animal sain et cancéreux.

ROSKIN, en 1938, avait remarqué le phénomène suivant :

Chez l'animal normal, les trypanosomes se multiplient dans le cœur, la rate, le foie, la moelle osseuse et les organes lymphatique.

Chez l'animal présentant une tumeur maligne, les trypanosomes sont absents de ces organes et se concentrent dans le néoplasme où ils se multiplient alors en grand nombre et sont souvent accumulés à l'intérieur de la cellule néoplasique.

ROSKIN, en association avec KLYUEVA (2), utilisant ces constatations, pratiqua alors des inoculations à des animaux cancéreux et à des animaux-témoins sains.

Les expériences se réalisèrent sur des souris blanches avec un sarcome 180 transplanté et montrèrent que la culture de *Schizotrypanum* utilisée après passage sur triatome possédait une action inhibitrice :

— le degré de l'inhibition était directement proportionnel à la durée de l'infection trypanosomienne.

— 7 à 8 jours après l'injection des trypanosomes, il était possible de noter un arrêt dans l'accroissement de la tumeur.

Vers le 11^e jour, 50 % des animaux ne présentaient plus de tumeurs, et à partir du 14^e jour et au-delà, 85 % des animaux restants, enregistraient une régression tumorale, cependant que 92 % des groupes de contrôle témoignaient d'une augmentation rapide des sarcomes.

ROSKIN expérimenta alors une « endotoxine » obtenue à partir des trypanosomes.

L'injection de l'endotoxine entraîne une guérison complète d'une partie (jusqu'à 70 %) des souris cancéreuses d'expérience.

Dans l'action thérapeutique de l'endotoxine, l'influence destructrice directe sur les cellules malignes se combine à son action stimulante sur le système réticulo-endothélial : dans les expérimentations, une lésion ou un trouble du SRE fait baisser sensiblement le pourcentage de guérison.

B. Effets macroscopiques.

Ils sont notés diversement selon les auteurs.

C'est ainsi que pour KLYUEVA, le premier signe de l'action de l'endotoxine KR est le ramollissement de la tumeur. Il apparaît une fluctuation et plus tard se forme une fistule, par laquelle les produits de la tumeur désagrégée sont drainés ; un granulome sain apparaît ensuite là où la tumeur s'escarriait ; puis il y a épidermisation des tumeurs ulcérées.

Les modifications macroscopiques des deux néoplasmes laryngés traités par ROSKIN se caractérisaient, pour l'un par une réduction de la tumeur et une pâleur des tissus, pour l'autre par une diminution des masses ganglionnaires, une impression de « tumeur ratatinée », enfin la réapparition d'une certaine mobilité des cartilages aryénoïdiens.

GAILLARD, BRUMPT et MARTINEZ (4), dans leurs 26 observations, notèrent une réduction des tumeurs et adénopathies, une disparition des bourgeons néoplasiques et enfin, une cicatrisation.

Pour les auteurs lyonnais (COUDERT), le changement de consistance des tumeurs est un phénomène fréquent, mais non constant (dans ces cas, la dureté néoplasique cède et peut parfois donner l'impression de rénitence). Rarement fut observée une liquéfaction puis une fistulisation.

Dans les tumeurs ulcérées, à tendance très hémorragique, on observe souvent une nette diminution du saignement en nappe et une évolution lente vers la cicatrisation.

Il faut ajouter que si les adénopathies néoplasiques ont une nette tendance à la rétrocession, les adénopathies d'origine inflammatoires, par contre, ne sont pas influencées.

Les modifications macroscopiques tumorales très variables permettent d'introduire les notions de souches actives, de doses, de résultats selon le stade d'évolution et de durée des traitements.

1^o *Notions de souches actives.*

Nous avons déjà noté l'origine (laboratoire du Professeur GOAR) et la culture (sur triatome) de la souche de trypanosomes utilisée par KLYUEVA et ROSKIN.

Lors des expériences de MALISOFF (9), la culture de *T. cruzi* obtenue provenait de cas authentiques de maladie de Chagas.

A partir d'un milieu stérile renfermant du sang de lapin à une température de 22-24° C, en une période de 14 à 19 jours, un grand développement d'organismes fut obtenu.

Seules des variations mineures étaient apportées aux procédés russes initiaux dans la préparation de l'endotoxine (c'est ainsi qu'il était tenu compte de la sensibilité de *T. cruzi* à la variation de température, de nutrition).

Pour MALISOFF, il est manifeste qu'avec une préparation puissante de KR, une injection quotidienne pendant dix jours consécutifs ou plus, peut produire 100 % de cas de rémission tumorale, sans dommage pour les autres organes.

SPAIN (6), moins heureux dans ses essais, déclare que la contradiction de ses résultats pouvait provenir de différences dans la nature ultime du lysat : la préparation de l'endotoxine semblant mieux codifiée, la nature du lysat peut varier avec le type de la souche d'origine.

HAUSCHKA et GOODWIN (8), aux U.S.A., utilisent huit souches différentes de *T. cruzi*:

— les trypanosomes couvraient une chaîne de virulence étendue, et étaient prélevés à l'origine sur divers mammifères et insectes-hôtes (homme, singe, tatou, triatome) ; les pertes de poids variaient en rapport avec le degré de virulence des diverses souches de trypanosomes.

GAILLARD, BRUMPT et MARTINEZ (4), n'utilisaient pas d'extraits de *T. cruzi*: la maladie était inoculée (souches de *T.C.* conservées sur *Rhodnius prolixus*, puis inoculation sous-cutanée de sang de souris ou de déjections de Réduvidès sur la peau scarifiée).

L'emploi des extraits était réservé aux cas où la première méthode donnait un résultat encourageant.

RUDALI (3), dans sa conclusion, cite la grande virulence du germe brésilien de ROSKIN, alors que celui utilisé dans ses tentatives était d'origine mexicaine (souche Tomala de BRUMPT).

Enfin, ne passons pas sous silence l'avis de LOB (7) : « ROSKIN et ses collaborateurs disposent de souches différentes de *S.C.* et d'une technique spéciale, ou possèdent une substance infiniment plus riche.

Nos deux souches provenaient, l'une de Paris, à partir de souris infectées ; l'autre de Rio, emploi de triatomes infectés, souche transmise aux souris par inoculation sous-cutanée de suspension de déjections de triatomes, puis conservation sur souris par inoculation intrapéritonéale de sang de souris trypanosomées ».

2. Doses.

Actuellement, l'inoculation de la maladie chez l'homme, semble devoir être abandonnée, en raison de ses résultats limités par la faible pullulation des trypanosomes dans l'organisme et de la guérison spontanée de l'infestation expérimentale (6 semaines).

L'« endotoxine » extraite des trypanosomes, permet de doser plus facilement la cure en intensité et en durée.

KLYUEVA indique que, lorsque fut démontrée l'innocuité de l'endotoxine vis-à-vis de l'homme, les doses furent graduellement augmentées.

C'est ainsi que le nombre de cellules trypanosomiques par millilitre de plasma de l'hôte dans les premières séries s'élevait à 50 000, dans les dernières séries à 5 000 000 ; le nombre d'unités anticancéreuses par millilitre de plasma passait de 0,05 à 5 pour les dernières expériences ; la dose par injection en unités de 0,05 à 0,01, s'élevait à 30-35, le nombre de trypanosomes dans le plasma de l'hôte était compté sur Thomas-Zeiss ou à la chambre de Türek, une unité anticancéreuse équivalant à un million de cellules.

KLYUEVA-ROSKIN constatent que la rapidité de la désintégration tumorale varie avec la dose de KR : la régression de la tumeur croît avec une élévation des doses, décroît avec une diminution des doses.

Des doses importantes engendrent une désintégration rapide et une élévation de température ; des doses réduites ou un traitement stoppé entraînent la diminution de la désintégration, la température baisse pour s'élever à nouveau avec la reprise des injections.

COUDERT et JUTTIN (10) administrent, soit 20 millions de trypanosomes en une dose unique et massive, soit 30 à 40 millions de trypanosomes par jour, pour des rats de 120 à 150 g ; le maximum utilisé semble avoir été trois milliards de germes par ampoule.

Les résultats obtenus sur le sarcome greffable du rat indiquent que des doses quotidiennes faibles retardent légèrement le développement de la tumeur par rapport aux témoins.

Avec des doses plus fortes, le retard est plus marqué, mais le résultat final peu différent.

Enfin des doses encore plus fortes limitent le développement au volume d'un nodule réactionnel réduit (d'ailleurs si le traitement se prolonge suffisamment, le nodule régresse entièrement).

COUDERT note que, quelle que soit la dose injectée, l'innocuité demeure absolue vis-à-vis des fonctions et tissus de l'organisme (appareils hémopoïétique, urinaire digestif, hépatique, ostéomusculaire, nerveux, cardiovasculaire) et conclut que la dose à utiliser doit être en principe proportionnelle au volume probable du tissu tumoral à imprégner : d'une à plusieurs ampoules par jour (l'intensité du traitement d'attaque demeure conditionnée par la bonne conservation relative de l'état général).

3. *Résultats selon le stade d'évolution.*

Pour KLYUEVA, la nécrose de la tumeur maligne se produisait indépendamment du stade de la maladie.

Elle pouvait s'observer dans un cancer précocement traité, aussi bien que dans des cas très avancés.

Au tout début du développement de la tumeur, l'efficacité se manifestait dès une très courte période de traitement.

Par rapport à l'injection de K.R., les malades accusaient souvent une à deux heures plus tard, des douleurs lancinantes aiguës, à distance de la tumeur : douleurs de disparition rapide.

COUDERT, JUTTIN, SPADOTTO notent une action à partir du 3^e jour, quelquefois même, seulement du 7^e jour.

Les premiers signes observés avaient trait à l'atténuation des phénomènes douloureux relevant de l'envahissement par les cellules néoplasiques, mais les phénomènes douloureux d'origine infectieuse ou mécanique (brûlures par radium, rayons X) persistaient.

L'action lytique peut s'exercer avec un plein succès et permettre l'élimination complète du processus carcinogène lorsque la maladie cancéreuse se limite à un stade précoce ; lorsque l'atteinte de l'organisme semble se trouver à un stade irréversible et de ce fait, ne plus pouvoir s'opposer efficacement à la reproduction indéfinie de cellules néoplasiques, la substance garde seulement une action retardatrice.

Expérimentalement, dans le cas d'un traitement entrepris avant le 7^e jour après la greffe, la guérison s'obtient dans 80 % des cas ; elle est maintenue six mois plus tard ; dans le cas d'un traitement débutant dix jours après la greffe, poursuivi un mois, la guérison se limite à 40 % des cas ; enfin, avec un traitement retardé de 15 jours, appliqué 21 jours, les résultats sont mauvais.

4. *Durées du traitement.*

Le chiffre maximum d'injections dans un cas de biothérapie permettait d'atteindre en unités anticancéreuses (rappelons qu'une unité = 1 million de cellules), 25-30 lors des premières séries et 45-50 dans les dernières ; le chiffre maxima de cellules utilisées dans un cas de traitement monta de 1 500 000 à 755 000 000 ; enfin les doses maxima de K.R. injectées dans un cas atteignirent 755 (KLYUEVA).

Les deux premiers malades atteints de néoplasmes laryngés reçurent, d'après ROSKIN, l'un 13 injections en un mois et demi, l'autre 16 injections en deux mois.

ROSKIN, dans ses essais cliniques ultérieurs, poursuivit un traitement deux ans et demi.

Avec COUDERT, il faut noter qu'une interruption supérieure à 12 jours peut entraîner, lors de la reprise du traitement, des phénomènes de sensibilisation d'où l'intérêt d'une désensibilisation méthodique et usage des anti-histaminiques.

On n'a jamais signalé de phénomènes d'immunisation.

Cliniquement difficile à constater, un fait est sensible expérimentalement : la régression de la tumeur s'arrête quand le traitement est stoppé.

D'autre part, des rats guéris, chez qui une nouvelle greffe est pratiquée six mois plus tard, voient leur tumeur évoluer comme chez des rats neufs. Il ne semble donc pas exister une immunisation contre le processus cancérigène lui-même, et provoquée par le traitement.

C. Effets histologiques.

Une synthèse de toutes les constatations de nature histologique, réalisées par ROSKIN, KLYUEVA, COUDERT, permet de définir au moins cinq stades d'action :

1^o Régression du nombre de cellules malignes ;

2^o Réaction cancérolytique : lyse du noyau puis du protoplasme des cellules ;

3^o Modifications du stroma et réactions de défense locale (et générale) ;

4^o Réaction monocyttaire macrophagique ;

5^o Réaction cicatricielle par prolifération de conjonctif ferme, enserrant les cellules malignes groupées en îlots.

Cytologiquement, il se produit une diminution constante du volume du noyau et des nucléoles, une normalisation du rapport noyau-protoplasme, une diminution de l'hyperchromie nucléaire.

Une expérience intéressante, réalisée *in vitro* par COUDERT et JUTTIN (10), mettait en contact des cellules cancéreuses avec des extraits de *T.C.*

A partir de 20 minutes, mais surtout en 30 minutes, se manifestait un aspect de lyse, caractérisé d'abord par un noyau décoloré, puis désagrégé ; enfin noyau et protoplasme présentaient l'aspect spongieux et pâle de cellules lysées.

D'ailleurs, une greffe des fragments, soumis à l'action de *T.C.*, permettait seulement d'obtenir un granulome inflammatoire, spontanément résolutif, alors qu'un fragment en contact avec du sérum physiologique gardait une évolution normale.

Plus récemment, par la méthode caryométrique, ROSKIN (23) insiste sur la réduction de taille du noyau et la normalisation du rapport nucléo-plasmatique.

D. Effets biologiques.

Les effets biologiques de l'action de *Trypanosoma cruzi* sur les cellules cancéreuses s'objectivent par des modifications portant sur :

- 1^o Le métabolisme ;
- 2^o La teneur du noyau en acide désoxyribonucléique ;
- 3^o L'indice mitotique ;
- 4^o Les processus enzymatiques d'oxydation.

1^o *Métabolisme.* — Il y a normalisation des échanges cellulaires, passant du type anaérobie au type aérobie, avec oxydation complète du glucose.

KOUSINE, par la méthode de WARBURG, note que sous l'action de *Trypanosoma cruzi*, l'activité respiratoire diminue, se normalise : la glycolyse, auparavant incomplète (caractéristique du métabolisme vicié de la cellule néoplasique), se régularise (23).

Les auteurs russes admettent que ce retour à la normale du métabolisme est un mécanisme physiologique tendant à éliminer les cellules cancéreuses et donc, à la guérison (14).

2^o *Teneur du noyau en A.D.N.* — Les noyaux des cellules malignes sont particulièrement surchargés en acide désoxyribonucléique.

Au cours de leurs expériences, COUDERT (10), comme ROSKIN (14), observent une diminution de la teneur en A.D.N., ce qui a pour effet, de débloquent la perturbation des synthèses nucléaires, caractéristiques de la croissance et de la multiplication des cellules malignes.

Cette modification est mise en évidence en particulier par la coloration de BRACHET, au vert de méthylepyronine.

3^o *Indice mitotique.* — Sous l'action de *Trypanosoma cruzi*, ROSKIN (14), note une diminution du nombre des cellules en mitose.

Lors de leurs expériences sur le rat, avec sarcome T 8 de Guérin, COUDERT et JUTTIN (10) objectivent une évidente baisse de la tendance proliférative des cellules carcinomateuses dont les mitoses deviennent très rares.

Deux méthodes :

a) Imprégnation préalable du greffon par des dilutions d'extraits de trypanosomes, avec un temps de contact d'une heure.

b) Greffe, puis injections quotidiennes de doses moyennes d'extrait (1/10 de cm³ par jour).

Le contrôle histologique est effectué sur animaux témoins et traités.

Mais les modifications de l'indice mitotique sous l'influence d'un extrait de *Trypanosoma cruzi* ont été remarquablement étudiées par COUDERT, BATTESTI, PAPA-GEORGIOU (15).

Nous rappellerons les faits suivants :

D'abord, la réduction de l'indice mitotique est constante, et proportionnelle à la concentration de l'extrait dans le milieu de culture des cellules ; la répartition des indices selon une échelle semi-logarithmique indique que ces facteurs sont liés à la concentration d'après une relation de type linéaire dont l'inclinaison est constante ; la filtration élimine 25 % de l'élément actif ; enfin et surtout, la comparaison avec une préparation-étalon rend donc possible l'établissement de la valeur d'une préparation quelconque de façon quantitative.

4^o *Processus enzymatiques d'oxydation.* — ROSKIN (23), indique que les recherches cytochimiques montrent sous l'influence de l'endotoxine :

a) Une augmentation de l'activité de la cytochrome-oxydase.

b) Une inhibition de l'activité de la succino-déhydrase.

E. Effet biologique secondaire.

Les extraits de *T. cruzi* ont une action secondaire sur la cachexie, due aux processus néoplasiques.

Expérimentalement, l'étude fut réalisée chez la souris porteuse d'un carcinome ascitique d'Ehrlich sous forme d'inoculation intrapéritonéale déclenchant une ascite mortelle vers le 12-14^e jour. (COUDERT et BATTESTI, 17).

Les animaux étaient sacrifiés au 11^e jour, l'ascite recueillie à part, les variations entre le poids net et le poids initial contrôlées.

Chez les témoins, la variation de poids net est faible, car les animaux sont jeunes, leur croissance non terminée ; il y a même une perte de poids due à la cachexie néoplasique.

Deux procédés expérimentaux permettent de juger cette action :

a) Imprégnation préalable unique de cellules néoplasiques en mélangeant l'ascite avec diverses concentrations d'extrait de trypanosomes (au 1/5 et 1/10), pendant un temps de contact d'une heure avant l'inoculation.

La variation de poids brut reste peu significative, si l'imprégnation est faite avec une concentration faible, augmentation de la perte de poids net avec augmentation du volume total de l'ascite ; si l'imprégnation utilise une concentration forte, le volume de l'ascite est peu modifié, mais l'augmentation de la prise de poids est nette : il n'y a pas de cachexie.

b) Après greffe péritonéale d'ascite non traitée, traitement par injections sous-cutanées quotidiennes pendant 7 jours.

A doses faibles (entre 3 et 5/10 de cm³), diminution relative du volume de l'ascite, pas d'influence sur la cachexie.

A doses fortes (1 cm³), la prise de poids est importante : donc pas de cachexie.

Cliniquement, COUDERT enregistre chez des malades depuis longtemps anorexiques, une reprise de l'appétit qui peut aller jusqu'à l'absorption d'un régime presque normal.

L'augmentation pondérale est surtout très importante.

F. Fixation des extraits de T.C. sur cellules néoplasiques.

Tous ces effets nous font envisager la fixation des extraits de *T. cruzi*, sur les cellules néoplasiques.

Elle a été étudiée par FRADKINA et KATZ.

Par déviation du complément à froid, dans le sang de souris cancéreuses après injections d'extraits tissulaires, les auteurs ont constaté que la fixation élective dans le tissu tumoral se fait de façon rapide et massive au cours des six premières heures, l'élimination se produisant ensuite entre la 9^e et la 24^e heure.

Dans leur communication au Congrès de Lisbonne, COUDERT et BATTESTI (17), indiquent que l'extrait de trypanosomes disparaît du sang circulant dans un délai de 1 à 3 heures pour être fixé par le tissu néoplasique, puis s'élimine en 6 à 12 heures.

Ainsi a-t-on pensé à employer les solvants-retard : l'action plus prolongée entraîne un effet inhibiteur plus marqué (solvant-retard : Subtosan à 25 %) :

a) Moyenne de poids des tumeurs des témoins : 0,81 g.

b) Moyenne de poids des tumeurs des sujets traités par un milliard de trypanosomes par jour, sans solvant-retard : 0,44 g.

c) Moyenne de poids des tumeurs des sujets traités par une même dose mais en solution-retard : 0,39 g.

G. Propriétés de type enzymatique de l'endotoxine.

Il nous paraît nécessaire maintenant d'étudier quelques propriétés de l'endotoxine, à la base de l'activité des extraits de *T. cruzi*.

Pour KLYUEVA, l'élément actif qui détruit le tissu malin est contenu dans le trypanosome et n'est pas excrété dans le milieu environnant, il est conservé intact dans la cellule endommagée ou dans les produits de sa désintégration.

Les propriétés biologiques que nous avons énumérées, et retrouvées dans les différentes publications, l'apparentent à un enzyme agissant sur le métabolisme nucléaire qui ferait défaut à la cellule néoplasique, se fixerait entièrement et électivement sur celle-ci et qui serait utilisé au cours de la normalisation de ses échanges et métabolismes internes, en particulier dans les processus d'oxydation du glucose.

Comme la plupart des enzymes, il est autolysable, thermolabile, détruit par les sucs digestifs.

La substance trypanosomienne, anticancéreuse est soluble dans l'eau, l'alcool et l'acide fort, stable dans le mercure et le rivanol ; elle est filtrable à travers le filtre L3 Berkefeld ; elle conserve son activité après chauffage à 50° C, pendant 20 minutes et perd son pouvoir en 10 à 12 jours, si elle est conservée en solution aqueuse.

L'extraction, à partir du corps des trypanosomes se produit en même temps qu'une fraction protéinique et hydrocarbonée.

Le produit obtenu par les auteurs russes, instable à la chaleur, perd rapidement ses propriétés par vieillissement ; donc aucun titrage ne s'avérerait possible par suite des variations dans la préparation.

La recherche de la stabilisation de l'endotoxine de ROSKIN, a conduit COUDERT à utiliser le principe de la lyophilisation :

— Les cultures de *T. cruzi* sont isolées des milieux de culture simple, lavées et lysées par congélations (jusqu'à 40°) et décongélations successives, puis dessications sous vide poussé et sous congélation.

Le titrage utilisé en France correspond à 3 630 000 trypanosomes par ampoule.

Les essais de titrage d'activité sont réalisés sur cellules K.B., en culture de tissus, et le titrage du pouvoir antigénique s'effectue par rapport à un sérum immun.

Une ampoule de solvant permet la dilution avant l'emploi.

En conclusion de ce chapitre, on peut dire que le *Trypanosoma cruzi* a une action enzymatique élective qui débloque le métabolisme vicié des cellules néoplasiques et permet leur élimination par la réaction conjonctive du stroma, action qui s'exerce normalement sur toute cellule ectopique et à laquelle échappe la cellule néoplasique intacte.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS CLINIQUES

Les 37 observations rapportées et exposées dans l'ordre comportent :

- 8 cancers du sein ;
- 1 cancer du rein ;
- 2 cancers de l'œsophage ;
- 8 cancers de l'estomac ;
- 3 cancers cutanés ;
- 6 cancers bronchopulmonaires ;
- 2 cancers du col utérin ;
- 2 cancers de l'intestin ;
- 1 cancer de l'ovaire ;
- 1 cancer de l'amygdale ;
- 2 cancers du pancréas ;
- 1 cancer osseux.

Pour chaque type de cancer, les cas sont numérotés dans un ordre tenant compte des associations thérapeutiques (classées les premières) et des traitements précoces (cotés d'abord).

Madame N... Joséphine, 56 ans (1).

Le 6 mars 1958, un cliché pulmonaire préopératoire ne montre pas d'anomalie pleuropulmonaire caractéristique.

Le 7 mars 1958, la malade subit une mammectomie avec curage ganglionnaire, pour tumeur infectée du sein droit :

ablation du grand pectoral ; obligation de faire une greffe de peau importante, car impossibilité de recouvrement lors de l'intervention.

Biopsie : volumineux épithélioma indifférencié ; la tumeur adhère au derme sus-jacent : elle est faite de travées de cellules épithéliales anisocytaires à grande activité mitotique. Ces travées sont richement anastomosées entre elles. Elles sont tantôt pleines, tantôt creusées d'une cavité centrale nécrotique. La masse tumorale présente un très important remaniement nécrotique. L'examen de quatre ganglions montre que trois sont inflammatoires, le quatrième étant le siège d'un large foyer métastatique de structure trabéculaire.

Un traitement par rayons X et extraits de *T.C.* est alors insitué :

1° Radiothérapie : 4 000 r. par champ en 5 mois sur 4 champs.

2° Extraits de *T.C.* : 2 ampoules par jour du 8 mars au 16 août 1958, puis une ampoule par jour.

La malade est examinée en janvier 1959 ; en août 1959, elle est cliniquement stabilisée.

Elle n'a pas été revue depuis.

* * *

Madame D... Anna, 43 ans (2).

Le 16 octobre 1958, subit une intervention à la suite de l'apparition d'une « grosseur » au niveau du sein gauche.

Biopsie : adénocarcinome de type glandulaire peu différencié, infiltrant largement et de façon diffuse la glande, en petites travées isolées. En certains points, on note un aspect atypique infiltrant. Cette prolifération tumorale diffuse s'accompagne d'une stroma-réaction scléreuse et très inflammatoire. Il existe des images d'extension dans le tissu adipeux péritumoral, mais sans extension épidermique visible.

Le 13 octobre, une radiographie de la colonne dorsale n'avait pas montré d'image typique, le pédicule de D-5 étant à revoir dans 6 semaines (D-5 revue le 13 décembre ; il n'y a pas d'anomalies).

Dès le 24 octobre on institue un traitement radiothérapique (5 secteurs différents : 22 000 r, au total en janvier 1959) avec extraits de *T. C.* une ampoule matin et soir.

Le 18 avril 1959, l'état général est satisfaisant.

Les extraits de *T.C.* seuls sont utilisés ensuite à raison d'une ampoule par jour en cures de 10 jours ; puis arrêt et reprise.

Le 18 juillet 1959, l'état général est bon ; localement se manifeste seulement un petit ganglion axillaire antérieur de la grosseur d'une noisette. La mort subite survient par embolie, semble-t-il, en octobre, alors que l'amélioration se maintenait et que localement le ganglion axillaire n'avait modifié ni son volume, ni sa consistance.

* * *

Madame C... Marie-Louise, 54 ans (3).

Le 11 mars 1958, mammectomie du sein gauche.

Biopsie : épithélioma glandulaire atypique du sein, à forme squirrheuse. La prolifération néoplasique se présente sous forme de cellules isolées, éparses dans un stroma conjonctif scléreux. La tumeur adhère au derme sus-jacent qu'elle infiltre et au plan musculaire profond qui n'est pas envahi.

On combine alors rayons X (au total 4 000 r par secteur sur 5 secteurs) et extraits de *T.C.* : deux ampoules par jour du 31 mars au 7 juin (fin des rayons) puis une ampoule par jour.

En octobre 1958, état général et état local satisfaisants.

En mars 1959, la malade note une gêne plus qu'une douleur thoracique au niveau de la base pulmonaire gauche (déformation de l'arc postéro-externe de la huitième côte à la graphie).

En septembre 1959, un cliché pulmonaire montre qu'il n'existe pas de métastases.

En juin 1960, traitement poursuivi avec une ampoule de *T.C.* par jour.

État général excellent avec cependant un empâtement du creux sus-claviculaire.

Le 28 septembre 1960, hospitalisation pour ascite progressivement constituée depuis avril, avec anorexie élective et état nauséeux.

Le 30 septembre 1960, laparatomie et aspiration de l'ascite. On découvre un néoplasme de l'ovaire gauche, de la taille d'un gros melon avec métastases péritonéales.

On passe alors à 3 ampoules d'extraits de *T.C.* par jour.

10 jours plus tard, disparition des nausées, reprise de l'appétit. Une éventration ralentit la cicatrisation de la paroi.

A partir du 30 octobre, la dose est ramenée à 2 ampoules par jour.

Le 2 décembre, la malade « se sent mieux ». La paroi incomplètement fermée fait prolonger l'hospitalisation. Il n'existe pas de syndrome douloureux.

* * *

Madame M... Germaine, 60 ans (4).

Le 18 février 1959, subit une résection du sein droit et curage ganglionnaire (Halstedt), pour un néoplasme volumineux : des fragments prélevés en divers points montrent une prolifération de cellules néoplasiques groupées en cordons et en formations alvéolaires atypiques en périphérie ; ces formations sont très denses et infiltrent le tissu adipeux intensément, vers le centre ; les cordons tumoraux sont clairsemés dans un tissu conjonctif scléreux réactionnel extrêmement épais.

Les lobules mammaires normaux ont totalement disparu au niveau des fragments examinés qui sont envahis massivement : adénocarcinome massif, alvéolaire, atypique et infiltrant.

Le 23 février, un cliché indique : pas d'anomalie pleuro-pulmonaire à caractère suspect ; toutefois, à signaler une petite opacité oblongue à la corne inférieure du hile droit, à surveiller au cours du traitement.

A partir du 4 mars, et jusqu'au 14 mai 1959, le traitement consiste en :

1^o Radiothérapie : 15 500 r sur hémi-thorax droit et région sous-claviculaire ; une réaction cutanée fait stopper l'irradiation ;

2^o Extraits de *T.C.*, 2 ampoules par jour.

A partir du 14 mai 1959, la dose est ramenée à une ampoule par jour de *T.C.*

Le 5 septembre 1959, le diagnostic de septicémie néoplasique est porté sans qu'il y ait apparition d'algies.

Les extraits de *T.C.* sont repris à 3 ampoules par jour. Mais le décès survient le 8 septembre.

* * *

Madame Z... Caroline, 62 ans (5).

En 1947, involution du mamelon avec induration sous-cutanée de l'aréole. La région devient progressivement douloureuse.

Au cours de l'été 1948, ablation du sein droit, puis radiothérapie (une vingtaine de séances) ; la malade reprend son travail.

En 1950, survient la ménopause.

Au printemps 1952, apparition d'une tumeur du creux sus-claviculaire droit. Elle augmente de volume pour atteindre la taille d'un œuf de pigeon. Pas de fistulisation cutanée. La

malade déclare « sentir la grosseur en profondeur » et signale seulement des dyspnées nocturnes.

15 jours plus tard, intervention sans radiothérapie. Reprise du travail.

Février 1952, des névralgies faciales et crâniennes nécessitent des infiltrations.

Automne 1955, la diminution de la force musculaire du membre supérieur droit au port des objets fait découvrir un nodule du creux axillaire, œuf de pigeon, dur, non fistulisé.

En janvier 1956, on pratique l'ablation de ce ganglion profond, inséré dans une masse ganglionnaire dure (épithélioma de type glandulaire), 50 séances de rayons X du 23 janvier au 8 mars.

En mars 1959, fistulisations multiples au niveau de la cicatrice du sein, avec douleurs à type de pincement ; localement, le bras et l'avant-bras augmentent subitement devolume ; ils sont durs, rouges, durant 2 à 3 jours.

Avant 1957, pas de thérapeutique médicale antitumorale.

Depuis 1957, séries d'extraits de *T.C.* par 20 injections (une ampoule par jour).

A partir du 2 mai 1959, la posologie est portée à 2 ampoules par jour.

Du 5 janvier au 20 février 1960 l'interruption involontaire d'extraits de *T.C.* engendre la réapparition des algies faciales.

Actuellement, l'ulcération ne progresse ni en étendue, ni en profondeur.

Activité physique normale, psychisme euphorique.

Pas de syndrome algique.

* * *

Sœur M.-M... (6).

Une mammectomie est pratiquée en décembre 1956, pour épithélioma du sein.

On ne fait pas de radiographie.

Aussitôt après l'intervention, on établit une thérapeutique avec extraits de *T.C.*, deux ampoules par jour pendant un mois, jusqu'au sixième mois une ampoule par jour, puis au-delà du sixième mois, tous les deux jours.

La patiente reçoit une injection trois fois par semaine depuis juin 1958.

En décembre 1960, excellent état général, activité physique normale. Il n'y a pas de récidence ou de métastases.

La cicatrice persiste normale.

On ne trouve pas de ganglions de voisinage.

Un syndrome algique un mois après l'intervention, a disparu totalement.

C'est donc un épithélioma du sein, n'ayant pas bénéficié de thérapie pour des raisons techniques, remarquablement stable quatre ans après l'intervention.

* * *

Madame D... Pierrette, 45 ans (7).

Le 22 février 1958, mammectomie pour épithélioma glandulaire infiltrant du sein, de la taille d'un poing.

Ablation en totalité ; pas d'adhérences au grand pectoral, mais à la peau. Le mamelon est rétracté. Un micro-ganglion axillaire est laissé en place.

Extraits de *T.C.* dans les suites immédiates au rythme de 3 injections par jour.

Au neuvième jour, embolie pulmonaire. Arrêt des extraits avec reprise, 11 jours plus tard, à la même dose que précédemment. Activité au domicile normale. Etat général amélioré, augmentation pondérale, retour de l'appétit. Localement, examen clinique normal.

En janvier 1959, intervention qui découvre un fibrome de la taille de 2 oranges avec ablation des 2 annexes saines.

Biopsie : tumeur bénigne.

En mars, l'activité familiale est normale : état local normal ; l'état général est toujours remarquablement stabilisé.

En juin 1960, malheureusement en raison de son excellent état, la malade stoppe d'elle-même l'ampoule quotidienne de *T.C.* qu'elle recevait depuis le 23 août 1958.

Alors apparaît une asthénie physique progressive.

Etat grabataire, puis psychasthénie ; algies cervico-scapulo-brachiales, anorexie, amaigrissement intense.

Le décès a lieu en décembre 1960.

* * *

Madame R... (8).

En 1957, subit une intervention pour ulcération néoplasique d'un sein, d'apparition récente, accompagnée d'adénopathie axillaire.

Résection large ; curage ganglionnaire jusqu'au plan sous-scapulaire.

Les suites opératoires sont simples.

Un mois après l'intervention, apparaît un œdème de type lymphatique du membre supérieur avec douleur et sorte de rush de septicémie néoplasique avec tuméfaction épigastrique à la palpation ; anorexie et amaigrissement. Un traitement est institué avec une injection d'extraits de *T.C.* trois fois par jour (dix jours) puis deux ampoules par jour.

On assiste alors à la diminution progressive de l'utilisation du supposéol, à la réapparition de l'appétit ; le transit intestinal se régularise, la tuméfaction épigastrique rétrocede ainsi que l'œdème du membre supérieur. L'ensemble de la symptomatologie disparaît après 34 jours de traitement par extraits de *T.C.*

4 mois après l'intervention la malade reprend ses activités domestiques. Les extraits de *T.C.* sont alors passés à une ampoule par jour. Ce rythme est maintenu jusqu'en octobre 1959, les injections sont poursuivies alors à raison de trois par semaine.

Actuellement, localement, il n'y a rien à signaler.

La personne a une activité normale depuis mars 1958, et est suivie régulièrement tous les trois mois (dernière visite en décembre 1960).

*
* *

Madame R... Hélène, 56 ans (9).

En juin 1959, apparition de signes fonctionnels urinaires.

En juillet 1959 : néphrectomie.

La biopsie confirme l'origine maligne. Le poids est de 43 kg. Dès l'intervention, prescription d'extraits de *T.C.* : trois ampoules par jour, par cures de 10 jours séparées.

Début décembre, reprise du travail, le poids est de 50 kg.

Le 28 décembre, par défaut d'approvisionnement, le traitement est involontairement suspendu.

En février 1960, progressivement asthénie, perte de l'appétit, amaigrissement de deux kg, vomissements, existence d'un noyau dur au niveau de la cicatrice.

Le 12 février, anémie à 3 600 000, vitesse de sédimentation à 105-133. Sans interruption, les extraits de *T.C.* sont repris à la dose de trois ampoules par jour ; activité physique reprise ; anorexie seulement élective.

De mars à juillet, état général assez bon, psychisme euphorique. Poids : 49 kg. Fin août, œdème des membres inférieurs. Au niveau de la cicatrice empâtement, bourrelet de toute la paroi. Nausées puis vomissements. Anorexie presque complète. L'état général décline. Le décès a lieu le 5 octobre sans aucun syndrome algique.

Il faut noter l'interruption du traitement de décembre à février, coïncidant avec un net recul de l'ensemble de l'état général, et l'amélioration enregistrée de mars à juillet avec la reprise de la thérapeutique.

*
* *

Monsieur F... Louis, 76 ans (10).

Le 19 janvier 1959, entre pour importants troubles du transit au niveau des voies digestives supérieures ; l'état de dénutrition est avancé.

Examens de laboratoire : urée normale, cholestérol à 1,93 gr/l, glycosurie (non confirmée par la suite), numération formule GR 4 320 000, GB 8 400. Polyneutro 75, monocytes 10, lymphocytes 15.

Le 20 janvier, un transit œsophagien met en évidence un passage en défilé sinueux, cartonné au niveau de la partie supérieure de l'œsophage ; les poumons, par contre, sont normaux.

Le 21 janvier, début du traitement à la dose de trois ampoules d'extraits de *T.C.* par jour (avec, pendant six jours, antibiotiques par suite d'une poussée fébrile).

Le 29 janvier, le malade déclare éprouver la sensation de faim ; mais le transit du bol alimentaire est extrêmement laborieux. On prend la décision d'intervention chirurgicale.

31 janvier 1959, gastrostomie avec mise en place de sonde de Pezzer à la partie haute de l'estomac.

Les suites opératoires sont normales, pendant 46 jours ; pas d'épisode douloureux, alimentation par la sonde.

Le malade reprend espoir et, considérant qu'il peut guérir s'arme de patience.

Dans la nuit du 16 au 17 mars, mort par défaillance cardiaque brutale.

*
* *

Monsieur H... René, 54 ans (11).

18 février 1958, hospitalisation de ce malade grabataire, asthénique, amaigri : 39 kg.

Un cliché révèle une sténose œsophagienne dans sa portion inférieure avec dilatation en amont : l'atropine, à la dose d'un mg par jour, ne fait pas céder la sténose.

Une semaine plus tard, on effectue une gastrostomie, seule intervention possible, en raison du très mauvais état général.

On découvre une tumeur, plus grosse que le poing, située à la partie supérieure de l'estomac et s'étendant jusqu'au cardia.

On utilise les extraits de *T.C.* à partir du 27 février, à raison de deux ampoules par jour.

La reprise de l'état général est telle que l'opéré demande à sortir chez lui, avec sa sonde. Traitement institué : extraits de *T.C.*, une ampoule par jour.

Le 30 juin, lors d'une nouvelle hospitalisation, l'état général relativement bon (44 kg) n'autorise cependant pas l'intervention.

Un cliché révèle des images gastriques multilacunaires en fuseau au niveau de l'œsophage.

A la sortie de l'hôpital, le 6 juillet, pas de syndrome douloureux. Activité physique toujours subnormale ; pas d'évolutivité, au point de vue signes fonctionnels et généraux jusqu'en mars 1959.

A partir de mars 1959, déclin progressif sans manifestation de type algique.

Le décès a lieu en juin 1959, sans qu'il y ait eu réapparition de signes fonctionnels subjectifs douloureux.

* * *

Monsieur G... Louis, 76 ans (12).

Est hospitalisé le 24 avril 1959, pour syndrome douloureux gastrique suspect.

Le 25 avril, les clichés de l'estomac objectivent une sténose œsophagienne basse avec dilatation sacciforme : néoplasme du pôle supérieur de l'estomac.

Le cliché pulmonaire montre qu'il existe un cul-de-sac droit bloqué avec calcifications hilaires droites.

La préparation classique à l'intervention est mise en route, et on ajoute de plus les extraits de *T.C.* à la dose de 3 ampoules par jour.

Le 14 mai, intervention : la masse tumorale occupe tout l'estomac. On se trouve dans l'impossibilité complète de faire une gastro-entérostomie, les lésions s'étendant du cardia au pylore.

Il n'y a pas de zone souple. La biopsie d'un ganglion montre qu'il existe un envahissement par des métastases provenant d'un adénocarcinome assez différencié de type lieberkühnien. L'envahissement intéresse les sinus centraux et marginaux du ganglion et s'accompagne d'une stroma-réaction très faible ;

il s'agit donc bien d'une extension métastatique lymphoganglionnaire de l'adénocarcinome rencontré dans l'estomac.

Les suites opératoires immédiates sont bonnes et la sortie autorisée le 24 mai.

Une nouvelle hospitalisation s'avère nécessaire le 3 juin.

Le 12 juin, on pratique un transit œsophagien qui ne matérialisant une sténose œsophagienne basse explique la dysphagie.

Nous sommes en présence d'un malade porteur d'une néoplasie très étendue et qui ne souffre pas, alors que cette localisation est classiquement très douloureuse.

Les derniers jours, la nutrition se fait uniquement par voie parentérale.

Le décès a lieu, sans souffrances, dans la cachexie, le 6 octobre 1959 seulement.

* * *

Monsieur R... (13).

En février 1956 est pratiquée une gastrectomie pour néoplasme de l'estomac.

En février 1958 se produit une récurrence traduite par des hémorragies digestives, des épigastralgies rythmées par les repas. Le malade est en très mauvais état général. On réalise une anastomose. On institue les extraits de *T.C.* immédiatement dans les jours post opératoires, à la dose de trois ampoules par jour pendant deux mois, puis deux ampoules pendant quatre mois, enfin, en septembre 1958, une ampoule par jour, tous les jours, jusqu'en février 1959.

Dès le mois d'août, M. R... a repris une activité normale ; il n'y a pas d'anorexie ; la reprise de poids par rapport à février est de 8 kg. Il y a disparition totale du syndrome douloureux, avec une certaine euphorie psychique.

Les extraits de *T.C.* sont passés à trois ampoules par semaine à partir de février 1959. L'amélioration clinique est évidente jusqu'en mai 1960 (quinze mois durant).

A partir de mai apparaissent des nausées, puis des vomissements avec méloëna, amaigrissement, anorexie, mais toutefois absence de douleurs.

Le décès se produit dans un état cachectique en juillet 1960.

* * *

Monsieur F... André, 67 ans (14).

En octobre 1956, subit une gastrectomie pour néoplasme de l'angle de la petite courbure. Dès l'intervention un traitement est institué : trois ampoules de *T.C.* par jour pendant 10 jours puis deux ampoules pendant 20 jours, puis une ampoule par jour tous les jours sans interruption.

En juin 1957, une nouvelle hospitalisation s'avère nécessaire ; ascite importante.

Cholestérol effondré à 1,10 g/l sang.

Le traitement par les extraits de *T.C.* est poursuivi à la même dose.

Le décès se produit le 15 juillet 1957.

A l'autopsie, on découvre un gros foie occupant tout l'abdomen, d'origine métastatique. Il faut retenir qu'à la suite des constatations macroscopiques effectuées lors de l'intervention, on avait admis que l'issue fatale serait beaucoup plus proche.

* * *

Monsieur M... Léon, 74 ans (15).

Le 25 juin 1959, le malade est hospitalisé dans un état de dénutrition impressionnant. On entreprend une réanimation et le 2 juillet est pratiquée une gastro-entérostomie qui met en évidence un épithélioma antropylorique de la taille du poing avec ganglions coronaires et ganglions latéro-aortiques importants.

On réalise une anastomose précolique.

Les extraits de *T.C.* sont débutés à 3 ampoules par jour dès le lendemain de l'intervention.

Le 18 juillet, le malade sort de l'hôpital, la dysphagie ayant disparu.

Le pronostic cependant reste très mauvais, à brève échéance.

Pour des raisons techniques, on passe à deux ampoules de *T.C.* par jour.

Le 6 janvier 1960, l'état général ayant décliné progressivement, une nouvelle hospitalisation devient nécessaire.

L'urée s'élève alors à 1,25/l.

Le traitement consiste en sérum glucosé hypertonique et *T.C.* de nouveau à 3 ampoules par jour.

Le décès a lieu le 20 janvier sans l'apparition de signes subjectifs douloureux ou fonctionnels (vomissements).

* * *

Madame M... Marcelle (16).

Le 5 mai 1956, subit une mammectomie pour une tumeur du sein gauche, de la taille d'une mandarine, située dans le quadrant supéro-externe, très adhérente au tissu environnant. Le diagnostic anatomopathologique établit qu'il s'agit d'une mastose sans signes de malignité.

Du 21 novembre 1958 au 1^{er} décembre, la malade est hospitalisée pour hématomélose, mélanose, anémie à 3 120 000 GR. Hématocrite 28. Hémoglobine 9,50 g %. 4 transfusions sont réalisées.

Le 27 novembre, un cliché de la colonne dorso-lombaire montre : arthrose dorsale et scoliose lombaire, pas d'anomalie à caractère métastatique vertébral.

Le 29 novembre, un cliché de l'estomac révèle un aspect particulièrement suspect de la petite courbure. S'agit-il d'une infiltration de la paroi elle-même ou d'un dépôt de fibrine dû à l'hémorragie récente ?

A partir du 30 novembre, traitement d'épreuve classique.

Le 20 décembre, une nouvelle radiographie de l'estomac confirme l'infiltration suspecte de la paroi de la petite courbure.

La malade refuse l'intervention proposée, rentre chez elle avec un traitement symptomatique.

Le 1^{er} mars 1959, des épigastralgies violentes et continues imposent l'hospitalisation.

L'azotémie est à 1,75 g, passant à 1,97 g 15 jours plus tard.

Les premiers jours, injections de Dunaphorine au rythme de deux ampoules par jour ; celles-ci sont progressivement remplacées par trois ampoules de *T.C.* par 24 heures en cure continue (cette mutation s'effectue en 12 jours).

48 jours après son hospitalisation, la malade entre en coma urémique, avec issue fatale en trois jours.

Le traitement par extraits de *T.C.* a duré 36 jours, et pendant toute cette période, les épigastralgies, qui étaient très violentes, n'ont pas réapparu.

* * *

Madame F... Maria, 69 ans (17).

En mars 1959, apparition d'anorexie et de troubles digestifs à type de pesanteurs post prandiales, sans aérocolie, ni aéro-gastrie, ni nausées, ni vomissements. Pas de mélanose.

Le traitement est institué sans résultat valable.

En août 1959, la radiographie de l'estomac objective un volumineux néoplasme.

Lors de l'hospitalisation : anorexie totale ; subictère conjonctival ; urines foncées, selles jaunâtres ; azotémie à 0,95 g/l, tests hépatiques perturbés.

Le 25 août, ictère en voie de régression, azotémie à 0,70 g/l, les tests hépatiques se régularisent.

Le 27 août, à l'intervention, néoplasme du pylore rendant l'alimentation impossible. Estomac de stase. De très nombreuses adhérences bloquent toute la région coeliaque ; des ganglions latéro-aortiques sont découverts après ouverture de l'arrière-cavité des épiploons. La masse paraît relativement mobile. Il existe également un gros ganglion sous-pylorique.

En raison de l'importance de la tumeur, on pratique une gastro-entérostomie.

A dater du 15 septembre, extraits de *T.C.* par séries de 10 ampoules avec arrêt de 5 jours entre chaque série.

Reprise de l'appétit ; asthénie disparue ; courbe pondérale ascendante.

En février 1960, à la suite d'un état grippal, réapparition de l'asthénie et de troubles digestifs intermittents.

Le 6 juin, ictère généralisé avec selles décolorées et urines foncées. Œdème des membres inférieurs, hépatomégalie douloureuse de 2 travers de doigts. Poids : 42 kg.

Nouvelle hospitalisation le 16 juin : 3 ampoules de *T.C.* par jour, avec 2 ampoules de docémine, 5 000 γ par semaine.

Le 2 juillet, poids 44 kg, reprise partielle de l'appétit ; lever possible 2 heures par jour ; l'azotémie se maintient à 0,95 g/l.

Le 28 juillet, la malade sort en précoma hépatique.

Il n'y a jamais eu d'épisode douloureux.

*
* *

Monsieur J... Jean, 53 ans (18).

En mai 1956, symptomatologie typique d'ulcus gastrique sténosant, de la partie moyenne, probablement en voie de transformation. Malgré l'avis du chirurgien, le malade refuse énergiquement l'intervention. Un traitement médical classique stoppe les manifestations algiques.

En juin 1958, réapparition du syndrome ulcéreux. Un cliché met en évidence une volumineuse niche de la petite courbure en face d'une zone rétractile, s'étendant jusqu'aux pédicules d'implantation. Devant la transformation maligne certaine, le malade accepte l'intervention. Une laparotomie effectuée fait découvrir un épithélioma très important, de la taille d'un poing

d'adulte, avec des adhérences au pancréas. Il est impossible de faire une gastrectomie, étant donné l'état du malade et la taille du néoplasme.

En août, nouvelle hospitalisation à la suite de vomissements, d'épigastralgies post prandiales ; méloëna probable. Un cliché objective la déformation de la portion haute et moyenne de la petite courbure avec tendance à la sténose gastrique.

Le traitement (atropine, extraits de *T.C.*, 3 ampoules par jour) est prescrit pour six mois minimum.

En mars 1959, l'activité physique étant normale, le malade demande à subir une seule injection par jour. Impossibilité de réaliser des clichés ; le malade se considère très amélioré, voire « guéri ».

Le 13 mai 1960, épigastralgies et vomissements intermittents. Reprise des trois ampoules d'extraits par jour et prescription de somnifères pour insomnies douloureuses.

Sortie le 4 juin, et activité physique redevenue normale.

Par rapport à 1959, il y a seulement un amaigrissement de 6 kg, quelques insomnies douloureuses, chez ce malade au tonus psychique remarquable.

* * *

Madame R... Adrienne, 82 ans (19).

Le 7 juin 1958 est hospitalisée pour hémorragies digestives.

Elle présente : asthénie, anorexie presque complète, état de dénutrition considérable.

Examens de laboratoire : une anémie à 1 870 000 GR, une leucocytose à 9 300 GB. L'urée est à 0,77 g/l, le cholestérol 1,30 g/l.

Des transfusions de 500 cm³ de sang sont pratiquées tous les 5 jours.

Après la 2^e transfusion : GR à 2 350 000, GB à 10 300.

Après la 3^e, GR à 2 780 000, GB à 8 660.

Le 11 juin, un premier transit baryté met en évidence un épithélioma végétant de la petite courbure.

Le 30 septembre 1958, un second transit objective une volumineuse image lacunaire.

Le 19 juillet (soit 32 jours après le début de l'hospitalisation), un traitement avec les extraits de *T.C.* est institué à la dose de 3 ampoules par jour.

Après 7 transfusions, la malade reçoit également une injection quotidienne de B 12 1 000 γ à partir du 1^{er} août 1958.

A partir du 1^{er} septembre 1958, la malade se réalimente

normalement, accusant seulement une sensation de pesanteur épiagstrique ; l'état grabataire intégral régresse ; la malade se lève, peut se tenir assise dans un fauteuil cinq heures par jour.

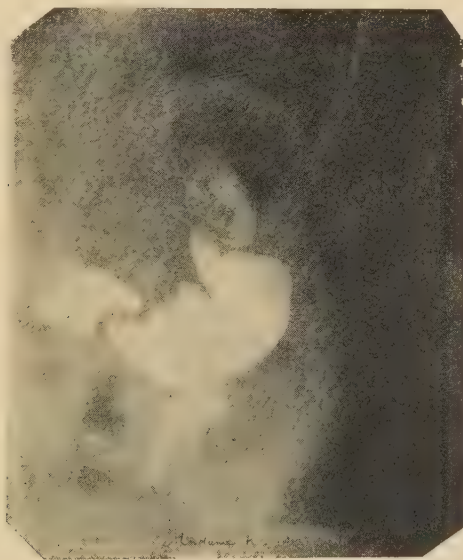
Devant la persistance de l'amélioration clinique, la dose de *T.C.* est ramenée à 2 ampoules par jour, à dater du 22 février 1959. Les transfusions de consolidation sont encore pratiquées les 15 et 21 mars 1959, et des antibiotiques sont administrés pour un clocher fébrile d'origine pulmonaire du 2 au 9 avril 1959.

La malade, qui vivait seule, reste hospitalisée, et peut être levée ou assise jusqu'à douze heures par jour.

Le 9 décembre 1959, le *T.C.* est stoppé par défaut d'approvisionnement.

Une fièvre oscillant entre 38° et 39° survient, imposant alors l'antibiothérapie ; puis, œdème des chevilles et des membres inférieurs (système cardiovasculaire normal) dû vraisemblablement à une compression.

Cet état fébrile coïncide avec une baisse de l'état général, avec une asthénie physique et psychique ; des hématémèses (trois de 200 à 300 cm³) obligent à recommencer les transfusions (deux de 500 g). L'anorexie est réapparue, élective d'abord, puis globale ; la fièvre est persistante, la malade meurt au cours d'une hématémèse foudroyante le 28 février 1960.



La malade a reçu au total, du 19 juillet 1958 au 21 février 1959, 3 ampoules par jour de *T.C.*, 2 ampoules par jour du 22 février au 9 décembre 1959.

Les analgésiques n'ont jamais été utilisés.

Et compte tenu de l'étendue des lésions constatées en juin 1958, la malade a tout de même survécu vingt mois et seize jours.

* * *

Monsieur C... François, 65 ans (20).

Reçoit à l'Institut G. Roussy, à Villejuif, un traitement pendant 43 jours pour épithélioma ulcéré de la région malaire. (Ulcération sanieuse de la taille d'une pièce de 5 francs.)

L'hyperalgie est combattue par Aspirine-Phénergan à doses massives, puis par injections de Dunaphorine.

A la sortie de l'Institut G. Roussy, l'injection quotidienne de 4 ampoules de Dunaphorine est obligatoire.

Hospitalisé le 24 septembre 1958. Localement, l'ulcération ne s'est pas modifiée et on s'attache surtout à combattre le syndrome douloureux.

Après 33 jours d'hospitalisation, la thérapeutique antalgique est de 2 ampoules d'extraits de *T. C.* par jour et une ampoule de Dunaphorine le soir.

Vers le 7 janvier 1959, l'ulcère se modifie localement, s'infecte.

On abandonne la Pénicilline, Streptomycine pratiquées systématiquement depuis le début pour passer à la Tétracycline.

Après 118 jours d'hospitalisation, le malade décède vraisemblablement par bactériémie.

Depuis la mi-novembre, les douleurs se sont limitées à une simple raideur faciale, à type de « gêne ».

* * *

Monsieur B... Hippolyte, 79 ans (21).

En octobre 1956, hospitalisation pour tumeur axillaire.

Biopsie : épithélioma malpighien spino-cellulaire infiltrant, ulcère qui s'enfonce dans la graisse hypodermique en y provoquant une stroma réaction fibreuse, épithélioma ayant à peine dépassé la couche des glandes sudoripares, mais assez différencié.

Le reste de l'examen est strictement normal. Le traitement consiste en rayons X du 21 octobre au 12 janvier 1957 (5 000 r) et du 2 janvier au 26 février extraits de *T.C.* au rythme de trois ampoules par 24 heures.

Le malade repart chez lui.

A partir du 26 février, on fait une ampoule par jour par cures de 10 jours et arrêt de 10 jours.

Un contrôle radiographique est effectué en juin 1958, pour des douleurs dorsales ; il n'y a pas d'anomalies vertébrales.

Le traitement pratiqué, purement symptomatique, dissipe les signes fonctionnels.

Le 24 septembre 1959, à la suite d'une hématomèse peu abondante et d'une anorexie intense, hospitalisation.

Urée sanguine, à 1,12 g/l, anémie à 3 410 000 GR.

Extraits de *T.C.* passent à 2 injections par jour ; de plus deux transfusions de 400 g sang à 7 jours d'intervalle. Pas de modification de volume de la tumeur, pas de syndrome algique.

L'urée sanguine passe à 1 g/l ; le décès survient par hématomèse, un peu plus de trois ans après la découverte de la tumeur, après un traitement de 33 mois.

*
* *

Monsieur M... Louis, 85 ans (22).

Du 7 mars au 25 mai, le malade reçoit 14 500 r en trois champs pour un épithélium ulcérant de la langue, du nez, de la lèvre.

Une nouvelle hospitalisation est effectuée le 15 juin à cause d'algies faciales.

En raison de l'âge, on établit une thérapeutique avec une seule ampoule de *T.C.* par jour.

Le malade reste toutefois incomplètement calmé, éprouve des picotements.

Il n'y a pas d'utilisation d'opiacés.

Au total 117 ampoules de *T.C.* Le décès se produit sans douleurs intenses ; le malade avait conservé « l'espoir de guérison » par suite de l'amélioration nette du syndrome algique.

*
* *

Madame S... Marthe, 50 ans (23).

Quatre ans auparavant, avait subi une mammectomie.

Le traitement chirurgical fut complété par radiothérapie.

Les 6 derniers mois précédant son hospitalisation (1^{er} octobre 1958), la malade avait maigri de 11 kg, se plaignait de violentes douleurs thoraciques droites et d'algies vertébrales.

Le 2 octobre, un cliché pulmonaire prouve qu'il existe une réaction pleurale de la grande cavité droite dans sa portion antérieure.

Sur le profil, les contours de cette image opaque sont polycycliques.

Il y a tout lieu de penser qu'il s'agit d'une métastase.

Une radiographie de la colonne dorsale montre un pédicule gauche de D4 mal dessiné, sans qu'il y ait certitude de lésion osseuse.

La ponction pleurale retire un liquide sérofibrineux xanthochromique.

Le 10 novembre, un cliché des poumons indique toujours un épanchement pleural de la grande cavité.

Le 10 décembre, un nouveau cliché montre un noyau pulmonaire de la grosseur d'un petit œuf juste au-dessus du niveau liquidien.

La malade a subi alors neuf ponctions pleurales d'environ 250 cm³ chacune, avec injection d'Hydrocortisone et Streptomycine. Les extraits de *T. C.* ont été administrés au rythme de trois ampoules par jour dès son arrivée. L'état général était alors très mauvais. On assiste à une rémission partielle, avec sensation subjective d'amélioration clinique. Celle-ci fait passer le rythme des injections à deux ampoules par jour en janvier 1959.

Le 25 mai 1959, la malade décède vraisemblablement d'embolie sans réapparition d'algies ou de dyspnée, sans toux ni expectoration.

*
* *

Madame C... Rosine, 77 ans (24).

En mai 1960, la malade ressent une asthénie importante, en même temps qu'apparaît une pâleur du visage, puis une dyspnée nocturne. Il n'y a ni toux, ni expectoration, ni point de côté, ni amaigrissement, ni anorexie.

On conclut à une affection pulmonaire banale, et la malade est traitée pour cette affection.

En août, l'apparition d'une dyspnée permanente, douloureuse, avec point de côté au niveau de la base du poumon droit, entraîne une ponction exploratrice de la plèvre droite : liquide séro-hématique.

Hospitalisée le 24 août. Cliché pulmonaire : épanchement de la grande cavité remontant jusqu'à la scissure interlobaire.

Par ailleurs, asthénie physique et psychique intense, anorexie, polypnée (35 mouvements-minute) ; la malade ne dort pas.

Dans les antécédents, on note une hystérectomie avec ablation d'un kyste végétant, très étendu de l'ovaire (novembre 1950).

Une ponction pleurale retire un liquide hémorragique ne renfermant pas de BK. (Examen direct et culture.)

Le traitement consiste en extraits de *T.C.*: 3 ampoules par jour.

Plusieurs ponctions sont effectuées : la nature du liquide ne varie pas.

Le 11 octobre, un cliché révèle une image arrondie à la corne supérieure du hile droit.

Cependant la malade se réalimente normalement, la dyspnée est intermittente, la polypnée stabilisée à 20 mouvements-minute ; le lever est de six heures par jour ; marche possible sans fatigue immédiate.

On passe à deux ampoules de *T.C.* par jour.

* * *

Monsieur B... Léon, 49 ans (25).

Ce malade était traité depuis huit mois au Groupe Hospitalier Paul-Brousse ; il était atteint d'un cancer bronchique de type épidermoïde de la bronche-souche droite, et présentait, par ailleurs, des altérations du lobe supérieur gauche et une méga-trachée.

Une thérapeutique majeure était impossible à entreprendre ; on associe seulement la corticothérapie aux antibiotiques ; la sténose serrée de la bronche-souche droite entraînant en amont l'existence d'un foyer infectieux irréductible.

L'état de M. B..., s'était aggravé très régulièrement.

Il est hospitalisé le 24 août 1959.

A son entrée, il présente une dyspnée douloureuse, à type de polypnée permanente ; 15 à 20 quintes de toux entraînant une angoisse intense et faisant redouter à chaque instant une issue fatale.

Etat subfébrile à 37°5-38°.

V.S. à 121-124 mm.

Le 26 août : les clichés de face et profil montrent un élargissement considérable du médiastin postérieur correspondant à une volumineuse adénopathie qui déborde largement dans le champ pulmonaire droit. Image d'atélectasie du lobe moyen.

Le traitement consiste en protéolysat buvable et extraits de *T.C.* à la dose de deux ampoules matin et soir.

L'état général, déjà mauvais, continue à s'aggraver progressivement, alors que paradoxalement on note une amélioration des

signes fonctionnels (polypnée moins impressionnante, quintes de toux nocturnes, 6 à 7, rarement diurnes) ; et des signes subjectifs (régression de la dyspnée douloureuse avec sensation d'euphorie psychique).

L'évolution fatale se produit après 87 jours d'hospitalisation, sans utilisation d'analgésiques (type de « mort douce »).

* * *

Monsieur V... Jacques, 55 ans (26).

Le 27 juillet 1957, le malade se présente très dyspnéique, tachyarythmique, avec un point de côté, une toux d'irritation bronchique, un état subfébrile.

Traitement : Digibaine, solucamphre, aspirine.

Le 31 juillet, un cliché pulmonaire montre une opacité de la base droite : trois tubages sont restés négatifs.

Les extraits de *T.C.* sont prescrits à la dose de 3 ampoules par jour par intervalles de 10 jours.

Le 8 août, un cliché pulmonaire nouveau objective toujours la même opacité de la base droite, faisant penser à un obstacle sur la bronche de drainage, opacité en voie d'extension.

Il n'y a pas d'aggravation des signes fonctionnels, notamment pas d'apparition de signes douloureux subjectifs, alors que paradoxalement la zone d'atélectasie s'étend progressivement.

La mort est brutale le 6 novembre 1957.

* * *

Monsieur P... Charles, 35 ans (27).

Au début de novembre 1958, le malade présente un épisode pseudo-grippal avec toux fréquente ; il n'y a pas d'expectoration, mais l'amaigrissement et l'anorexie s'installent progressivement.

La toux disparaît avec un traitement symptomatique ; une bacilloscopie se montre négative ; l'état général semble s'améliorer ; toutefois, la perte de poids s'accroît ; c'est ce symptôme qui amène le malade à consulter (15 kg en un mois) ; l'interrogatoire révèle qu'il existe des sueurs nocturnes, une respiration périodiquement difficile à type de crise asthmatiforme.

Hospitalisation le 26 novembre : température : 40°4, poids : 49 kg.

Des râles bronchiques sont découverts en marée dans les deux champs pulmonaires.

La leucocytose s'élève à 20 600, avec anémie à 3 200 000 ; le tubage est négatif. Inoculation et culture négatives. Les antibiotiques ont une action favorable.

Le 1^{er} décembre, un cliché pulmonaire indique : opacité totale et homogène de tout l'apex droit descendant jusqu'à la région axillaire ; opacité moins homogène de la base droite constituée par plusieurs noyaux importants au milieu de la zone d'atélectasie ; à gauche, lâcher de ballons (5 au moins visibles sur le cliché de face). Il s'agit vraisemblablement ou d'une métastase (mais nous n'avons aucun élément qui nous permette de localiser la tumeur primitive), ou d'une tumeur broncho-vasculaire dont le point de départ serait au niveau de la zone apicale du lobe supérieur droit.

Le 3 décembre, une radiographie de la colonne dorso-lombaire est effectuée ; elle montre qu'il n'existe pas de métastases osseuses.

Le 8 décembre, la V.S. est considérablement accélérée à : 138-145.

Le 18 décembre : une graphie est faite afin de contrôler l'évolution.

Le 24 décembre, des tomographies du poumon sont réalisées.

Le 29 décembre, les extraits de *T.C.* sont institués : 3 ampoules par jour.

Le 5 janvier 1959, un cliché des poumons met en évidence : une nette régression de l'image encombrant le sommet droit.

La température qui oscillait auparavant entre 37°5 et 38°5, est actuellement entre 37° et 38° ; la toux a disparu à peu près totalement ; l'expectoration peu importante est non hémoptoïque (trois recherches de BK pratiquées sont négatives).

A l'auscultation, on n'entend plus de râles dans les deux champs pulmonaires, mais le murmure vésiculaire est aboli dans la moitié supérieure du champ pulmonaire droit.

Des clichés faits les 12, 19 et 23 janvier, montrent une très nette régression des images.

Le 23 janvier, le malade sort avec un poids de 58 kg, un appétit retrouvé.

La dyspnée est peu intense, le psychisme est euphorique.

Les extraits de *T.C.* sont ramenés à la dose de deux ampoules par jour, puis une ampoule par jour à partir du 23 février.

A partir du 5 avril, le malade redevient grabataire, et cet état motive une nouvelle hospitalisation le 21 avril ; le poids est alors de 52 kg, la V.S. à 128-136 ; la température à 37°8 ; la dyspnée peu intense, la toux épisodique ; il n'y a aucun signe subjectif, et en particulier pas d'algies.

Un cliché est pratiqué le 24 avril.



Radiographie pulmonaire (décembre 1958).



Radiographie pulmonaire 1 mois après traitement
(janvier 1959).

De nouveau trois ampoules d'extraits de *T.C.* sont prescrites, mais il y a baisse progressive et inexorable de l'état général.

Le 21 mai, le poids est seulement de 49,500 kg.

On ne constate pas d'aggravation de la dyspnée ni de la toux ; pas de douleurs.

Les extraits de *T.C.* sont maintenus au même rythme.

Le poids le 21 juin n'est que de 41 kg.

Le 2 août 1959, le malade meurt dans un état cachectique.

* * *

Madame B... Marie, 75 ans (28).

Le 5 novembre 1958, est hospitalisée, en urgence, avec une symptomatologie d'œdème subaigu du poumon. Le traitement classique est alors institué.

Le 7, un cliché pulmonaire révèle une opacité quasi totale de l'hémithorax gauche avec encombrement du cul-de-sac droit.

Deux ponctions pleurales pratiquées à deux jours d'intervalle retirent à gauche 600 cm³ d'un liquide d'épanchement de type mécanique, à droite 100 cm³ d'un liquide séro-hématique dont le résultat bactériologique est négatif après examen direct, culture sur milieux usuels, et culture sur Lœvenstein.

Traitement institué : digibaine, diurétiques, extraits de *T.C.* (une ampoule matin et soir, pendant une semaine, puis une ampoule par jour).

Dans les antécédents, depuis 6 mois, on a noté un amaigrissement, une asthénie, une anorexie.

Sous l'effet du traitement, il se produit une amélioration des signes fonctionnels (essoufflement moins rapide à l'effort).

Le 5 décembre, la malade peut se lever 4 heures par jour. On pratique un cliché qui montre une diminution de la transparence des deux culs-de-sac et de toute la base droite, avec un noyau dense au niveau du hile droit.

Malheureusement, le 18 décembre, se produit une embolie qui entraîne instantanément la mort.

* * *

Madame D... Marie-Louise, 40 ans (29).

En mars 1955, elle subit une hystérectomie totale pour néoplasme : ablation des deux annexes qui sont normales.

Diagnostic histologique : épithélioma malpighien pénétrant, né

par métaplasie sur les glandes à mucus de l'endocol ; l'exocol présente simplement des dilatations kystiques, type œuf de Naboth ; le myomètre est souvent fibreux ; quant à l'endomètre utérin, il a été prélevé en pleine période folliculolutéinique, au 25^e jour du cycle.

A partir du 25 avril, on institue un traitement associé : radiothérapie 4 fois par semaine en 4 champs à chaque séance, et extraits de *T.C.*, une ampoule matin et soir tous les jours.

Le 7 mai 1955, en 15 jours, la numération de 4 130 000 passe à 3 670 000, ce qui entraîne un arrêt de la radiothérapie ; mais les extraits de *T.C.* sont poursuivis au même rythme.

A partir du 12 juillet, la dose est abaissée à une ampoule de *T.C.* par jour ; l'état général est bon, l'activité physique reprise normalement, la surveillance médicale régulière.

En août 1956, les extraits de *T.C.* sont alors injectés au rythme de une ampoule tous les deux jours ; l'amélioration se maintient.

Mais en février 1957, au cours de l'examen, apparaissent de petites pertes sanguinolentes au niveau de la cicatrice vaginale. On passe à nouveau à 2 ampoules d'extraits de *T.C.* par jour.

Le 12 décembre 1957, hospitalisation pour hématuries et incontinence d'urine. Les extraits de *T.C.* passent à 3 ampoules par jour.

Une radiographie de la colonne dorso-lombaire révèle qu'il existe une image de lyse au niveau du pédicule gauche de L.5. (métastase probable).

La malade reste à son domicile avec une sonde à demeure. Elle a été perdue de vue depuis.

*
* *

Madame L... Franca, 28 ans (30).

Cette multipare (6 enfants, le dernier étant âgé de deux mois et demi en novembre 1957), fut hospitalisée pour néoplasme du col de l'utérus.

En novembre 1957, elle subit l'ablation de l'utérus et des deux annexes qui sont saines.

Confirmation histologique après examen biopsique d'un fragment du col : épithélioma malpighien d'origine cervicale. Prolifération gagnant en épaisseur. Veine occupée par un thrombus néoplasique. Par ailleurs, aucun ganglion perceptible ; ni dans les paramètres, ni sur les chaînes lombaires.

La thérapie a été de 16 000 r en 4 secteurs : antérieurs et postérieurs, sur la cavité pelvienne (24 janvier 1958).

Dès le 28 janvier 1958, par suite de difficultés dues à l'éloignement d'un centre de radiothérapie, les extraits de *T.C.* sont institués au rythme de deux ampoules par jour.

Il n'y a pas de douleurs ; le psychisme est de tendance euphorique, l'état général stable.

En juin 1958, les extraits de *T.C.* sont alors passés à une ampoule ; la malade se croyant guérie stoppe le produit fin octobre 1958.

Le 6 décembre 1958, le décès se produit, après une azotémie régulièrement ascendante depuis le 3 novembre.

* * *

Madame G... Lucile, 71 ans (31).

Le 16 novembre 1959, hospitalisée pour occlusion intestinale basse.

Un cliché de l'abdomen sans préparation et un lavement baryté, montrent qu'il existe une dilatation du cadre colique en amont d'un obstacle mécanique situé au niveau de la jonction du sigmoïde et du côlon pelvien.

A l'intervention, on trouve une grosse dilatation du transverse et du cœcum. On est obligé de ponctionner l'intestin au niveau du transverse.

On réalise un anus gauche avec drain *in situ* pour vidange.

Les suites opératoires sont fébriles pendant 15 jours (antibiotiques).

A partir du 1^{er} décembre 1959, une ampoule de *T.C.* matin et soir est prescrite jusqu'au 14 décembre.

Le 10 janvier, la sortie de l'hôpital a lieu.

Dès la fin de janvier, la malade a repris ses occupations domestiques comme auparavant.

Le 15 avril, la malade a presque repris son poids habituel. Il n'y a ni asthénie, ni anorexie, ni anémie.

A partir du 1^{er} mars 1960, on prescrit un traitement par extraits de *T.C.* à la dose de une ampoule par jour.

* * *

Madame G... (32).

Le 31 mars 1957, subit une intervention pour néoplasme du rectum avec adhérences vésicales.

Le 9 juin 1957, 3 ampoules d'extraits de *T.C.* par semaine, lui sont prescrites.

La malade est revue en juin 1960. Une cystoscopie objective la présence d'un petit bourgeon vésical de la grosseur d'une demi-noisette.

La malade discute et refuse la poursuite du traitement médical.

En août 1960, le chirurgien qui examine de nouveau la malade parle « d'extension très rapide du processus néoplasique » avec métastases inguinales ; de plus, des douleurs osseuses humérales sont apparues en juillet.

En septembre 1960, la malade meurt dans un état cachectique.

On peut dire que la maladie a évolué en deux temps. Pendant trois ans, jusqu'en juin 1960, évolution très lente du néoplasme dans son extension vésicale.

Dès l'arrêt du traitement médical par l'extrait de *T.C.*, il y a décompensation brutale et rapidement inexorable.

*
* *

Madame S... Juliette, 46 ans (33).

En octobre 1956, consulte le chirurgien pour fibrome et vraisemblablement kyste ovarien.

L'intervention montre qu'il existe deux énormes kystes végétants de l'ovaire ayant envahi toute la cavité abdominale.

Le compte rendu opératoire mentionne :

« On ne résèque que les deux kystes principaux afin que la malade ne sache pas que l'on a fait simplement une intervention exploratrice ».

Biopsie : épithélioma glandulaire végétant de l'ovaire.

En novembre 1956, l'injection d'une ampoule d'extraits de *T.C.*, matin et soir, est pratiquée.

En janvier 1957, reprise du travail ; le travail s'effectue debout, à temps complet, jusqu'en novembre 1957.

Le 14 janvier 1958, nouvelle hospitalisation pour : ascite, oligurie, entraînant une azotémie croissante ; état fébrile entre 37°5 et 39°.

Aucun analgésique n'a été utilisé. Il n'y a pas de syndrome douloureux subjectif, ce qui est surprenant chez cette malade, qui a constitué, en outre, un œdème des membres inférieurs.

Mort après 21 jours d'hospitalisation.

*
* *

Madame L... Germaine, 69 ans (34).

En 1951, subit une amygdalectomie pour amygdalite douloureuse et infectée.

La biopsie d'accompagnement montre à l'examen anatomopathologique l'existence d'un petit noyau intérieur : épithélioma de l'amygdale. Trois séances de radiothérapie.

Jusqu'en 1955, l'amélioration clinique se maintient, époque où la malade reçoit alors en 29 séances de radiothérapie 4 000 r sur chacun des champs parotidiens : antérieur et postérieur, et ceci en 3 mois.

Jusqu'en 1957, nouvelle amélioration. Puis, en avril 1957, la malade se présente à la consultation du Dr BACLESSE, à la Fondation Curie. Celui-ci concluait, après examen clinique de la malade, à une pathologie au-dessus des ressources de la thérapeutique courante.

Jusqu'à son hospitalisation, en août 1958, la thérapeutique est constituée seulement d'antalgiques banaux, qui deviennent à cette époque totalement inefficaces.

Il est possible de voir une ulcération cutanée de la région cervicale et sus-claviculaire, en bande de 2-3 cm de largeur, sanieuse.

A partir du 6 août 1958, on prescrit l'injection quotidienne de 2 ampoules d'extraits de *T.C.*

En 11 jours, les supéfiants administrés à l'entrée sont réduits, puis supprimés.

Le 13 août, une radiographie pulmonaire ne montre pas d'anomalie caractéristique. Il n'existe aucune image suspecte au niveau de la branche montante du maxillaire inférieur droit.

Jusqu'au 1^{er} juin 1959, la malade continue à recevoir deux ampoules de *T.C.*

Les manifestations douloureuses ont complètement disparu.

A partir du 16 mars 1959, l'ermalone est associé au traitement.

A partir du 1^{er} juin 1959, une seule ampoule de *T.C.* par jour.

Pas de réapparition du syndrome douloureux. Stabilisation de l'ulcération. Quelques bourgeons charnus périphériques.

En novembre 1959, la malade décède d'un infarctus du myocarde.

*
* * *

Madame B... Mathilde, 80 ans (35).

Le 17 mars 1958, est hospitalisée pour anorexie et asthénie, s'installant progressivement depuis plusieurs mois. En raison de l'âge de la malade, ces symptômes n'avaient pas attiré l'attention.

Il existe une anémie (2 880 000 GR) et un subictère conjonctival. Puis, les téguments se colorent, et en six jours, survient un ictère franc, généralisé (apyrexie).

Le traitement institué comprend : Ficarmone, extraits de *T.C.*, et réhydratation par voie parentérale.

Le 12 avril, l'alimentation redevient possible ; elle est relativement normale le 28 avril.

L'ictère par contre, persiste, intense, généralisé. L'électrocardiogramme et la T.A., 11/7, avaient fait craindre une myocardite sénile : effectivement, après 58 jours d'hospitalisation, le décès a lieu par collapsus brutal.

Les constatations biopsiques à l'autopsie confirment l'existence d'un néo de la tête du pancréas. Il n'a pas été nécessaire d'utiliser des analgésiques au cours de l'hospitalisation, et il n'a jamais été constaté de phénomènes douloureux au cours des jours précédant immédiatement la mort.

* * *

Monsieur F... François, 76 ans (36).

Depuis avril 1958, est apparu un ictère généralisé s'installant progressivement et inexorablement.

Le malade accuse des douleurs atroces, continues, avec paroxysmes.

A son entrée à l'hôpital, malade extrêmement dénutri, ne s'alimentant pas, ayant reçu à son domicile toutes sortes de stupéfiants, dont les effets analgésiques s'altéraient progressivement. Urée sanguine à 2 g/l.

A partir du 10 mai 1958, on débute le traitement par les extraits de *T.C.* : trois ampoules par jour.

L'alimentation demeure impossible et il n'y a pas d'amélioration clinique.

Après 14 jours de traitement, on note une disparition quasi totale du syndrome douloureux.

L'issue fatale, prévisible dès l'hospitalisation, a lieu sans souffrances, bien au-delà des suppositions permises, compte tenu de l'aspect clinique à l'entrée (71 jours).

* * *

Monsieur R... André, 58 ans (37).

En octobre 1956, le malade est hospitalisé pour une arthrite ankylosante de l'épaule droite avec amyotrophie locale, scapulo-gliques subaiguës, sans gêne fonctionnelle toutefois.

Pas d'état fébrile.

B.W. Kahn : négatifs, V.S. = 49-80 mm.

A la graphie, arthrose de la tête humérale.

Le traitement consiste en Thionaiodine en IV, pendant 15 jours, Stérogyl 15 tous les 10 jours.

27 jours plus tard, nouveau cliché et nouvelles tomographies.

Par rapport aux anciens clichés, il existe une différence de densité de la diaphyse et de l'épiphyse humérale ; la corticale est soulevée et même disparue au niveau du bord externe.

Il y a tout lieu de penser à une tumeur maligne.

Une graphie du coude fait apparaître des images suspectes au niveau du bord externe de la diaphyse humérale à sa partie inférieure ; et là aussi, atteinte de la corticale.

Un examen cyto-bactériologique montre l'absence de B.K. (même après culture et inoculation au cobaye).

L'apyrexie est persistante ; par contre, les scapulalgies augmentent en intensité.

Examen rhinopharyngé normal, transit sans anomalie caractéristique.

Le 2 décembre, début du traitement par extraits de *T.C.*, à la dose de deux ampoules par jour.

Le 3 février 1957, angine érythématopultacée avec état fébrile.

Il n'y a plus de scapulalgies, mais une simple gêne fonctionnelle. La poussée fébrile semble avoir déclenché un accès évolutif, irréversible.

Le malade devient grabataire par asthénie intense.

En septembre 1957, seulement, le décès survient dans la cachexie.

Les analgésiques n'ont jamais été utilisés, car la douleur scapulaire intolérable en novembre n'est jamais réapparue.

CHAPITRE IV

COMMENTAIRES CLINIQUES

L'examen de ces observations permet d'objectiver huit types d'action clinique des extraits de *Trypanosoma cruzi* :

- 1° Sur la douleur ;
- 2° Sur l'envahissement local ;
- 3° Sur les métastases ;
- 4° Sur l'état général ;
- 5° Sur l'affectivité ;
- 6° Sur l'appétit ;
- 7° Sur le poids ;
- 8° Sur le ralentissement de l'évolution.

1. *L'action sur la douleur* est manifeste.

Dans nos 37 observations, elle s'est produite dans 27 cas, n^{os} 3, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 33, 34, 35, 36, 37.

Dans l'observation n^o 3, il s'agissait d'une ascite progressivement constituée depuis avril 1960 ; l'intervention montrait un néoplasme de l'ovaire gauche de la taille d'un gros melon avec métastases péritonéales (ces constatations ont été effectuées après laparotomie).

Dans l'observation n° 5, la mammectomie avait été effectuée en 1948, et depuis lors, des épisodes douloureux de « gros bras » se produisaient.

Des algies faciales, inexistantes auparavant, se manifestent lors de l'interruption involontaire du produit.

Ces algies ne réapparaissent pas avec la reprise de la médication.

L'observation n° 9 rapporte le cas d'une métastase de tumeur maligne du rein, entraînant une compression au niveau des membres inférieurs, et un bourrelet de la paroi, l'ensemble constituant plutôt une « gêne ».

Dans l'observation n° 16, il s'agit d'une malade soumise à son arrivée à l'hôpital, à deux ampoules de Dunaphorine par jour. Cette thérapeutique est progressivement remplacée en 12 jours par trois ampoules d'extraits de *Trypanosoma cruzi* quotidiennes (au cours des 36 jours de la médication avant l'issue fatale, les épigastralgies antérieures à l'hospitalisation ne réapparaîtront pas).

M. C... François, 65 ans, obs. n° 20, recevait quatre ampoules de Dunaphorine par jour.

Après 33 jours d'hospitalisation, la dose est ramené à trois ampoules d'extraits, de *Trypanosoma cruzi* et une seule ampoule de Dunaphorine.

L'observation n° 33 est celle d'une malade dont l'intervention révéla deux énormes kystes végétants de l'ovaire ayant envahi toute la cavité abdominale (octobre 1956). La personne a repris son travail en janvier 1957 jusqu'en novembre. Jusqu'au décès survenu le 6 février 1958, elle n'a plus ressenti aucune douleur.

L'observation n° 34 traite d'un néoplasme de l'amygdale ayant métastasé, malgré l'amygdalectomie en 1951. Les stupéfiants sont remplacés par les extraits de *T.C.* et malgré une ulcération cutanée il n'y a pas d'algies.

2. *Sur l'envahissement local.*

C'est une action plus délicate à mettre en évidence, il semble qu'il faille retenir les cas n^{os} 2, 6, 32.

Dans l'observation n^o 2, un petit ganglion axillaire antérieur de la grosseur d'une noisette ne se modifie ni dans son volume, ni dans sa consistance entre juillet et octobre, date du décès.

Une mammectomie, en décembre 1956, n'a pas été suivie de traitement radiothérapique (n^o 6). En décembre 1960, il n'existe pas de métastases ganglionnaires.

L'extension vésicale d'un néoplasme du rectum (n^o 32) est très ralentie entre juin 1957 et juin 1960, sous l'action des extraits de *T.C.* A partir du moment où la malade décide de stopper cette thérapeutique, il se produit une flambée, caractérisée par un envahissement vésical rapide.

3. *Sur les métastases.*

C'est également une action difficile à apprécier ; il est possible cependant de citer les observations n^{os} 2, 6, 1, 9.

La biopsie de M^{me} D... Anna (2) révélait des images d'extension dans le tissu adipeux péritumoral en octobre 1958. Le décès se produit en un an alors qu'il y avait eu une constante amélioration clinique.

L'observation n^o 6 mentionne une mammectomie sans traitement radiothérapique consécutif en décembre 1956 ; en décembre 1960, absence de toute symptomatologie.

M^{me} R... Adrienne (n^o 19) présentait le 11 juin 1958 un épithélioma végétant de la petite courbure. Aucun signe clinique n'a pu faire évoquer la possibilité de métastases jusqu'en décembre 1959, date à laquelle la médication est interrompue involontairement.

4. Action sur l'état général.

Observations n^{os} 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 17, 18, 19, 23, 24, 27, 29, 30, 31, 33, 34, 35.

Dans l'observation n^o 5, la malade opérée de mammectomie en 1948, a une activité physique normale en 1961.

Pour une mammectomie subie en février 1958, la malade de l'observation n^o 7 recevait des extraits de *T.C.*, à dose progressivement décroissante (une ampoule par jour du 23 août 1958 à juin 1960).

Devant la persistance de l'amélioration clinique, la malade stoppe d'elle-même son traitement ; une asthénie progressive l'amène rapidement à un état grabataire.

L'observation n^o 8 : mammectomie en 1957. Depuis mars 1958, la malade a une activité normale, elle est suivie régulièrement tous les trois mois (dernière visite en décembre 1960).

M. R., n^o 13, subit d'abord une gastrectomie pour néoplasme de l'estomac en février 1956, puis une anastomose, enfin une colectomie en février 1958 (à la suite d'hémorragies et d'épigastralgies). L'amélioration clinique est demeurée évidente jusqu'en mai 1960 (15 mois).

Pour M^{me} D... Marie-Louise (n^o 29), à la suite d'une hystérectomie totale pour néoplasme, l'amélioration se maintient de mars 1955 à février 1957.

M^{me} G... Lucile (31) a repris ses occupations domestiques en janvier 1960 ; elle était porteuse d'un anus gauche réalisé en raison d'un néoplasme sténosant du sigmoïde.

M^{me} S... Juliette, (33), malgré la présence d'un épithélioma glandulaire végétant de l'ovaire vérifié par laparotomie, en octobre 1956, reprend son travail de janvier à novembre 1957.

5. *Action sur l'affectivité.*

Celle-ci est nette dans les observations n^{os} 9, 10, 13, 22, 23, 27, 30.

M. F... Louis, n^o 10, subissait le 31 janvier 1959, une gastrostomie avec mise en place d'une sonde de Pezzer à la partie haute de l'estomac. (Le transit œsophagien avait mis en évidence un passage en défilé sinueux, cartonné, au niveau de la partie supérieure de l'œsophage).

Les suites opératoires sont normales pendant 46 jours ; le malade reprend espoir et considère l'avenir avec patience, étant persuadé qu'il va guérir.

L'observation n^o 13 est celle d'un malade opéré d'une gastrectomie en février 1956, avec réintervention en février 1958 (anastomose et colectomie) ; le malade avait été traité par les extraits de *T.C.* immédiatement après l'acte chirurgical.

D'août 1958, à mai 1960, le malade avait repris une activité normale ; l'absence de syndrome douloureux et l'ascension de la courbe pondérale engendraient une certaine euphorie psychique.

6. *Action sur l'appétit.*

C'est un phénomène fréquent : obs. 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 17, 18, 19, 24, 25, 28, 31, 34.

M^{me} C... Marie-Louise (3) constituait progressivement une ascite depuis avril 1960, en même temps que s'installait une anorexie élective avec état nauséux. Une laparotomie le 30 septembre objectivait un néoplasme de l'ovaire gauche de la taille d'un gros melon avec métastase péritonéales.

Dès le 1^{er} octobre, elle reçoit trois ampoules quotidiennes d'extraits de *T.C.*, et le 10 octobre, l'état nauséux ayant disparu, l'appétit reprend.

M^{me} D... Pierrette (7) avait obtenu une amélioration spectaculaire ; celle-ci lui fait stopper sa médication ; très vite une anorexie apparaît, identique à celle existant antérieurement à l'intervention et au traitement par extraits de *Trypanosoma cruzi*.

M^{me} R... (8), voit apparaître un mois après l'intervention pour mammectomie, un œdème de type lymphatique du membre supérieur, et parmi tous les autres signes cliniques, une anorexie.

Les extraits de *T.C.* sont pratiqués et progressivement l'appétit réapparaît.

M. F... Louis (n° 10), déclare éprouver la « sensation de faim » une semaine après la mise en route du traitement, alors que le transit du bol alimentaire est encore extrêmement laborieux (rétrécissement d'origine néoplasique de la partie supérieure de l'œsophage).

M^{me} F... Maria (17) se réalimente normalement, et avec appétit, de septembre 1959 à février 1960, malgré une importante tumeur pylorique amenant à pratiquer une gastro-entérostomie en août 1959.

7. Action sur le poids.

Elle se retrouve dans les mêmes observations que les précédentes. Elle est cependant plus nette dans certaines d'entre elles : 5, 7, 9, 10, 13, 17, 18, 24, 25, 27, 28, 31.

M^{me} R... Hélène, obs. n° 9, pèse 43 kg en juillet 1959 ; immédiatement après une néphrectomie en décembre, elle atteint 50 kg.

M. R... (13), reprend 8 kg de février 1958 à août 1958 (en février gastrectomie pour néoplasme de l'estomac).

Son amélioration clinique se maintiendra jusqu'en mai 1960.

M. P... Charles (27) pèse 49 kg en novembre 1958. Le 23 janvier, sa courbe poudérale atteint 54 kg (néoplasme broncho-pulmonaire).

8. *Action ralentissante sur l'évolution.*

Elle est remarquable et entraîne parfois une survie :

Observation n° 3, M^{me} C... Marie-Louise avait subi une mammectomie en mars 1958 (début des extraits de *T.C.*). Depuis avril 1960, une ascite s'est progressivement constituée.

L'intervention, en septembre 1960, montre un néoplasme de l'ovaire gauche de la taille d'un gros melon, avec métastases péritonéales. En janvier 1961, la malade « se sent mieux », et il n'existe plus de syndromes douloureux.

N° 5. M^{me} Z... Caroline est opérée (mammectomie droite en septembre 1948). Au printemps 1952, on intervient sur une tumeur de la région interne du creux sus-claviculaire droit, de la taille d'un œuf de pigeon.

En janvier 1956, on pratique l'ablation d'un ganglion axillaire droit, très profond inséré dans une masse ganglionnaire dure. Les extraits de *T.C.* ont été prescrits en 1957.

Actuellement, l'ulcération apparue au niveau de la cicatrice (en mars 1959) ne progresse ni en étendue ni en profondeur.

N° 6. Sœur M. M..., mammectomie pour épithélioma du sein en décembre 1956. On ne fait pas de radiothérapie, mais seulement des extraits de *T.C.* En décembre 1960, la cicatrice persiste normale et on ne retrouve pas de ganglions de voisinage.

N° 8. M^{me} R... subit, en 1957, une intervention pour ulcération néoplasique d'un sein, d'apparition récente,

avec adénopathie axillaire. Les extraits de *T.C.* sont prescrits et utilisés un moins après l'intervention.

La personne a une activité normale depuis mars 1958, et est suivie régulièrement de trois mois en trois mois (dernière visite en décembre 1960). Actuellement, localement, il n'y a rien à signaler.

N° 18. M. J... Jean, 53 ans ; il s'agit d'un ulcus datant de mai 1956, transformé, nécessitant une gastro-entérostomie en juin 1958 : épithélioma très important de la taille du poing d'un adulte, avec des adhérences au pancréas.

On se trouve dans l'impossibilité de faire une gastrectomie, étant donné la taille du néo et l'état du malade. Les extraits de *T.C.* sont injectés depuis août 1958. Actuellement, ce malade conserve un tonus psychique remarquable.

N° 31. Mme G... Lucile présente un obstacle au niveau de la jonction du côlon sigmoïde et du côlon pelvien avec un anus artificiel.

Dès la fin de janvier 1960, la malade a repris ses occupations domestiques.

N° 33. En octobre 1956, on découvre deux énormes kystes végétants de l'ovaire ayant envahi toute la cavité abdominale (Mme S... Juliette).

Le chirurgien dit : « On ne résèque que les deux kystes principaux afin que la malade ne sache pas que l'on a fait simplement une exploratrice ». Le travail est repris de janvier à novembre 1957.

Le décès a lieu le 6 février 1958.

Les quatre observations suivantes mettent indirectement en évidence, mais de façon beaucoup plus probante l'action ralentissante des extraits de *T.C.* sur le processus évolutif.

N° 7. Mammectomie en février 1958 : un microganglion de l'aisselle était laissé en place. Les extraits de *T.C.* étaient institués, sitôt l'intervention, au rythme de trois ampoules par jour.

A partir de mai, la dose est réduite à deux ampoules, puis une ampoule à partir d'août.

Les occupations domestiques étaient reprises à partir du 1^{er} juillet 1958. En janvier 1959, hystérectomie pour fibrome de la taille de deux oranges, avec ablation des deux annexes saines. L'activité était à nouveau normale en mars 1959, l'état général se maintenait remarquablement stabilisé. Devant son bon état, la malade stoppait d'elle-même, en juin 1960, sa thérapeutique ; alors apparaissait une asthénie physique progressive, avec psychasthénie, algies cervico-scapulo-brachiales, anorexie, amaigrissement. Le traitement n'est pas repris. Le décès a lieu en décembre.

N° 9. Une néphrectomie est pratiquée. L'origine maligne de la tumeur est confirmée par la biopsie (juillet 1959).

Dès l'intervention, une thérapeutique est établie avec des extraits de *T.C.* au rythme de trois ampoules par jour, par cures de dix jours espacées de dix jours.

La malade a repris son travail, ses occupations domestiques, début décembre.

Le traitement avec extraits de *T.C.* est suspendu involontairement le 28 décembre, faute d'approvisionnement.

Début février 1960, se manifestent une asthénie progressive, perte de l'appétit, amaigrissement, vomissements, existence d'un noyau dur au niveau de la cicatrice.

Le 12 février, les extraits de *T.C.* sont à nouveau prescrits sans interruption à la dose de trois ampoules par jour.

Il y a reprise de l'activité physique, l'état général est très amélioré : cette amélioration se maintient avec euphorie psychique.

Puis à partir d'août, il y a à nouveau baisse progressive et inexorable de l'état général.

N° 19. La symptomatologie digestive apparaît en juin 1958. En septembre 1958, le transit baryté objective une volumineuse image lacunaire de la petite courbure gastrique.

On débute les extraits de *T.C.* le 19 juillet 1958, à la dose de trois ampoules par jour. A partir du 22 février 1959, on injecte deux ampoules par jour seulement.

L'amélioration clinique commence à se faire sentir en septembre 1958, la malade (qui a par ailleurs 82 ans), peut se lever jusqu'à dix heures par jour.

Les extraits de *T.C.* sont stoppés involontairement le 9 octobre 1959. Une fièvre oscillante survient alors, puis un œdème des chevilles et des membres inférieurs, alors que le système cardiovasculaire est normal. Cet état fébrile coïncide avec une baisse de l'état général, avec une asthénie physique et psychique, l'apparition d'hématémèses (3 de 200 à 300 cm³) faisant pratiquer deux nouvelles transfusions.

L'anorexie réapparaît élective d'abord, puis globale, la fièvre persiste, la malade meurt d'hématémèse foudroyante le 28 février 1960.

N° 32. Intervention pour néoplasme du rectum avec adhérences vésicales en mars 1957. A partir de juin 1957, trois ampoules de *T.C.* par semaine sont prescrites.

La malade est revue en juin 1960. Une cystoscopie objective la présence d'un petit bourgeon vésical de la grosseur d'une demi-noisette. La malade discute et refuse la poursuite du traitement médical.

En août 1960, le chirurgien qui examine de nouveau la malade parle d'extension très rapide du processus néoplasique (plus d'une noisette) avec métastases inguinales (décès en septembre 1960) ; l'arrêt des extraits de *T.C.* semble entraîner une sorte de décompensation brutale et rapidement fatale.

Quelques-unes des observations rapportées par ROZEN (12), SPADOTTO (11), GASIGLIA (13) et la documentation des laboratoires Mérieux, nous paraissent intéressantes

à rapporter, en raison de leur siège anatomique, leur type histologique ou leur association thérapeutique.

Ces malades très différents ont reçu, avec plus ou moins de résultat, les extraits de *T.C.*

ROZEN rapporte les observations suivantes :

1^o Dans un épithélioma des cellules ethmoïdales, le syndrome algique disparaît à deux reprises après traitement.

2^o Dans un sarcome du maxillaire supérieur, la thérapeutique entraîne une élimination de séquestres osseux, à la 10^e injection.

3^o Un épithélioma spino-cellulaire de la langue évolue depuis six mois sur une leucoplasie et la guérison est maintenue trois mois après le début de la thérapeutique.

4^o Dans un épithélioma de la gouttière glosso-laryngée avec ulcération de la muqueuse, le spécialiste pouvait constater une cicatrisation des lésions muqueuses après trois mois d'extraits de *T.C.*

SPADOTTO cite le cas d'un mélano-sarcome du mollet dont le processus évolutif n'est pas stoppé, mais très ralenti.

Utilisant la documentation de l'Institut Biologique Mérieux, rappelons quelques observations concernant l'action des extraits de *T.C.* sur :

1^o Néoplasme primitif du foie qui se développait depuis huit mois. Le malade présente une hépatomégalie marquée, une altération rapide de l'état général et de la fièvre. Les douleurs violentes sont atténuées à partir de la 4^e injection ; la fin du traitement coïncide avec une amélioration très notable de l'état général.

2^o Extension testiculaire d'un cancer de la prostate opéré. L'extension est bloquée par une série de 30 injections d'extraits de *T.C.*, l'état général redevient excellent, le malade ne souffrant plus.

3^o Un nœvo-carcinome est revu six mois après ablation

chirurgicale au bistouri électrique et prescription de *T.C.*, avec rapide amélioration de l'état général, et disparition d'une métastase inguinale.

4^o Un histiosarcome de la cuisse. La 2^e série de dix injections (en 10 jours) correspond à un flétrissement des bourgeons extérieurs et à la liquéfaction de l'exsudat avec ramollissement des parties protubérantes de la tumeur ; la partie périphérique de l'exsudat ramollie par le suintement, se laisse enlever facilement et l'épiderme rose apparaît en voie de régénération.

Avec la 3^e série de dix injections, on note un sphacèle de la partie proéminente initiale de la tumeur avec écoulement abondant ; ce sphacèle s'accompagne d'éliminations importantes des parties molles à la racine de la cuisse et autour de la tumeur qui est nettement séparée des régions avoisinantes par une zone d'élimination (cependant que les parties saines présentent une nette tendance au bourgeonnement).

Il est dommage que, parmi nos observations, nous ne retrouvions jamais l'utilisation des extraits de *T.C.* comme traitement préopératoire ; ce que met en évidence GASIGLIA, dans sa thèse : une tumeur ulcérée du sein devient accessible à un acte chirurgical après huit séries de *T.C.* Le compte rendu opératoire nous avait appris que le plan de clivage était parfaitement individualisé, qu'il n'existe pas d'adhérences des ganglions avec la veine axillaire.

Parmi nos 37 observations traitées par extraits de *T.C.*, 25 des malades avaient subi une intervention chirurgicale, 11 avaient reçu de la radiothérapie ; une seule fois le radium avait été utilisé.

Dans 9 cas, l'acte opératoire était suivi par un traitement simultané, associant la radiothérapie et les extraits de *T.C.*

Il n'y a jamais eu d'incompatibilité lors de l'utilisation de cet ensemble thérapeutique ; il semble au contraire qu'il y ait intérêt à le prescrire dans tous les cas de tumeurs extirpables et radiosensibles.

CHAPITRE V

DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

A. Qualité du produit utilisable.

L'élément actif, extrait du *Trypanosoma cruzi*, s'apparente, comme nous l'avons vu, à un enzyme agissant électivement sur le métabolisme nucléaire de la cellule néoplasique.

Ainsi que COUDERT, le notait (10), nous avons pu constater la parfaite innocuité de ce produit, vis-à-vis des fonctions et tissus de l'organisme, et en particulier de la cellule rénale et de la cellule hépatique. Dans le cas de traitements régulièrement poursuivis, aucun accident d'intolérance ne s'est produit ; et nous n'avons observé aucun accident local au lieu de l'injection.

B. Place dans la thérapeutique par rapport aux thérapeutiques classiques.

Aussi nous estimons que cette thérapeutique peut être utilisée dans tous les cas : employée seule, lorsque la tumeur se trouve être au-dessus de toute autre ressource, elle devient alors une aide précieuse pour le praticien, par son action symptomatique sur les douleurs et les hémorragies, ainsi que sur l'état général et l'état psychique du sujet qui reprend confiance ; associée avec tous les autres procédés classiques, elle constituera un appoint efficace dans la conduite du traitement.

Une indication nous paraît particulièrement intéressante : son utilisation pré et postopératoire ; dans certains

cas, elle a autorisé l'intervention chirurgicale qui aurait été impossible antérieurement. Il est par ailleurs permis d'admettre qu'après l'acte chirurgical, son action de fixation élective et rapide sur les cellules cancéreuses agira sur les métastases microscopiques et les cellules malignes qui ont échappé à l'ablation mécanique.

C. Doses thérapeutiques.

1^o Il nous est arrivé d'employer, rarement d'ailleurs, une *posologie massive* ; celle-ci était réservée à des néoplasies hyperalgiques inopérables, et ne permettant aucune autre thérapeutique.

Nous utilisons actuellement cette méthode chez un malade atteint de tumeur ulcérée de la voûte du palais, avec extension au maxillaire supérieur, et ulcération jugale (épithélioma de type spinocellulaire).

Le traitement a débuté le 10 novembre 1960, avec 3 ampoules (1) par jour ; une semaine après, 4 ampoules pendant 8 jours, 6 ampoules à partir du 1^{er} décembre, 8 à partir du 20 décembre, et 10 à dater du 5 janvier.

Jusqu'au 14 décembre, il était absolument nécessaire d'utiliser des injections quotidiennes de morphine. L'extension de la tumeur s'était d'ailleurs poursuivie jusqu'à cette période. Depuis, le malade se contente, et de temps en temps seulement, d'absorber de l'aspirine. Le processus néoplasique s'est localement stoppé.

Il est nécessaire, pour atteindre des doses importantes, d'employer une posologie qui progressera.

2^o Dans la majorité des cas, le *traitement de début ou traitement d'attaque* devra comporter une *posologie forte* pour obtenir un effet maximum : les doses doivent être proportionnées au volume du tissu tumoral à imprégner, et peuvent varier de 1 à 6 ampoules par 24 heures.

(1) Nous parlons des ampoules dont le dosage est actuellement commercialisé.

Cette dose est à maintenir jusqu'à ce qu'une amélioration clinique commence à se manifester. Les premiers effets cliniques apparaissent en général au bout de 8 jours.

3^o. *Le traitement d'entretien* est entrepris une fois obtenue l'amélioration maxima par combinaison des traitements classiques et de la cure d'attaque.

Les doses suffisantes sont en général d'une ampoule par 24 heures.

Toutefois, les travaux récents sur l'action vis-à-vis des cellules de cultures ainsi que certaines observations cliniques tendent à prouver que l'action d'une dose s'étale sur 48 heures. On peut donc admettre qu'une injection de deux ampoules tous les deux jours sera suffisante pour assurer l'entretien et la sécurité du traitement.

Le traitement ne doit comporter aucune interruption.

Nous avons vu à plusieurs reprises le réveil du processus néoplasique à la suite d'un arrêt de la cure, qu'il s'agisse de la part du patient de refus des piqûres, ou d'amélioration subjective de l'état général.

D. Critères de choix des doses et durée des cures.

Ce problème nous permet d'évoquer maintenant la période d'arrêt du traitement. Quels sont les critères qui vont permettre d'interrompre définitivement les injections d'extraits de *Trypanosoma cruzi* ?

Il est nécessaire de tenir compte de l'évolution de la lésion.

Divers tests ont été proposés.

Dans la pratique, il semble qu'il faille se baser :

- sur la disparition de tout signe clinique et anatomique ;
- sur la normalisation de la vitesse de sédimentation.

La durée du traitement variera suivant chaque type de néoplasie.

L'argument statistique et la date d'apparition des récives et des métastases permettront de déterminer l'arrêt de cette thérapeutique.

En principe, il aurait été souhaitable d'admettre un traitement idéal maintenu pendant quatre années.

Un traitement d'entretien de deux années paraît cependant absolument indispensable.

Il n'existe pas d'accoutumance de l'organisme pour ce produit ; cette médication peut donc être suivie aussi longtemps qu'il sera nécessaire.

Ainsi dans nos observations :

- M^{me} R. reçoit.... 800 amp. (observ. n^o 8)
- M^{me} N. reçoit..... 1 200 amp. en 21 mois (obs. 9)
- Sœur M. reçoit... 600 amp. (observ. 6)
- M. B. reçoit 750 amp. en 33 mois de traitement (observ. 21).

E. Incidents. Accidents.

Malgré le nombre très élevé d'injections subies, ces quatre malades n'ont jamais présenté d'accidents.

Il faut cependant insister sur le fait que l'extrait de *Trypanosoma cruzi* comporte une fraction protidique.

Après une interruption du traitement, il n'est pas impossible de constater, à la reprise, un certain nombre de réactions de type anaphylactique, qui pourront être jugulées par les traitements classiques. En dernier lieu, il est nécessaire de tenir compte dans la thérapeutique, des facteurs de défense du système réticulo-endothélial.

Ceux-ci sont inhibés par l'infection secondaire, l'anémie et l'hypoplasie médullaire.

Le traitement des ces symptômes doit donc être entrepris en même temps que les cures par l'extrait de *Trypanosoma cruzi*.

Dans la catégorie des antibiotiques, la Terramycyne paraît, non seulement avoir une action anti-infectieuse, mais encore agir électivement sur l'œdème paranéoplasique.

CONCLUSIONS

Des essais expérimentaux et cliniques (russes avec ROSKIN et KLYUEVA ; américains avec SPAIN, HAUSCHKA, MALISOFF ; français avec BRUMPT, GALLIARD, RUDALI) que nous avons regroupés, il semble que l'école lyonnaise (avec COUDERT et JUTTIN) soit la plus proche dans ses constatations de celles des travaux russes initiaux.

Des travaux très récents (conjointement russes et lyonnais) ont permis de définir les effets macroscopiques histologiques, biologiques des extraits de *Schizotrypanum cruzi*.

Le type, enzymatique, de l'endotoxine, actuellement non controversé, est également exposé.

Les 37 observations que nous publions, groupant des néoplasmes divers (sein, rein, œsophage, estomac, peau, poumons, col utérin, intestin, ovaire, amygdale, pancréas, os) appellent des commentaires cliniques.

Ceux-ci mettent en évidence 7 formes d'action (douleur, envahissement local, métastases, état général, affectivité, appétit, poids, ralentissement de l'évolution), formes qui sont précisées en reprenant pour chacune d'entre elles les cas les plus explicites.

Nous avons essayé d'établir un schéma thérapeutique : posologies massive, forte, modérée ou filée, d'après les résultats observés ici et antérieurement.

C'est ainsi que nous avons voulu définir des critères de choix des doses et de durée des cures.

Si nous ne rapportons ni incidents, ni accidents, nous n'avons pas hésité à citer ceux qui par ailleurs, furent signalés, en insistant toutefois sur le fait qu'ils ont été rares.

Enfin :

1^o Même si leur action était limitée au seul pouvoir antalgique, les extraits de *T.C.* seraient encore préférables aux analgésiques vrais (stupéfiants et leurs inconvénients).

2^o Le sursis indiscutable à l'issue fatale qu'apporte la médication trypanosomienne fait que cette dernière ne peut être ignorée.

3^o L'atotoxicité largement démontrée du produit doit sans hésitation faire pratiquer des doses massives d'emblée en cures complémentaires à la chirurgie ou aux autres thérapeutiques classiques ; ou en cures isolées dans les cas au-delà des possibilités actuelles de traitements ou lors de refus d'intervention.

4^o Il faut souhaiter qu'en prolongeant leur diffusion, les extraits de *T.C.* deviennent accessibles, même en dehors des établissements hospitaliers, dans leur prix de revient, aux cancéreux, pour leur permettre de réaliser les traitements intensifs et prolongés que nécessite leur triste pathologie.

Vu, LE DOYEN,
BINET.

Vu, LE PRÉSIDENT DE THÈSE,
BRUMPT.

Vu et Permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROSKIN et BONGARD. — *Bulletin de Biologie et de Médecine expérimentale de l'U.R.S.S.*, vol. 5, mai 1939.
2. KLYUEVA. — *American Revue of Soviet Medecine*, juin 1947, p. 408-411.
3. RUDALI. — Thèse Paris, 1943. « Contribution à l'étude de la maladie de Chagas et du *Trypanosoma cruzi* ».
4. GAILLARD-BRUMPT-MARTINEZ. — *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1950, n^{os} 3-4.
5. MARTINEZ Maramon. — Thèse Paris, 1949. « Maladie de Chagas et cancer ».
6. SPAIN-MOLOMUT-WARSHAW. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, octobre 1948, p. 134-136.
7. LOB. — *Schweiz Zeitschr. f. Allgemeine Pathologie und Bakt.*, 1-3 1950, n^o 3, p. 279-296.
8. HAUSCHKA et GOODWIN. — *Science*, 107, 2788, 4 juin 1948, p. 600.
9. MALISOFF. — *Science*, 106, 12 décembre 1947, 2763, p. 591-593.
10. COUDERT et JUTTIN. — *C. R. Soc. Biologie*, 144, juin 1950, p. 847.
11. SPADOTTO. — Thèse Paris, 1958. « Contribution à l'étude thérapeutique chez les cancéreux d'un extrait lyophilisé de *Trypanosoma cruzi* ».
12. ROZEN. — Thèse, Paris 1960. « Bilan actuel de l'action des extraits de *Trypanosoma cruzi* dans le traitement des cancers ».

13. GASIGLIA. — Thèse Marseille, 1960. « Traitement d'un cancer ulcéré du sein par extraits de *Trypanosoma cruzi* ».
14. KLYUEVA et ROSKIN. — *Le problème des antibiotiques anti-cancéreux*, 1 vol., 247 pages, Moscou, 1957.
15. COUDERT, BATTESTI, PAPAGEORGIOU. — *C. R. Soc. Biol.*, 154, n° 3, 1960, p. 612-615.
16. SVIATOUKHINE. — Résultats du traitement du cancer du sein par la médication trypanosomienne. *Trypographie*, n° 1, 23 p., Moscou, 1957.
17. COUDERT et BATTESTI. — Congrès International Médecine Tropicale. *Paludisme*, Lisbonne, 1958.
18. COUDERT. — *Journal de Médecine de Lyon*, 5 mars 1958, 217.
19. CHEVALIER, BRUMPT, BRIAN, SABOURAUD. — *Société Française d'Hématologie*, 18 décembre 1947.
20. COUDERT. — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 32, 20 décembre 1956, n° 748, p. 3947-3954.
21. COUDERT. — Communications aux journées de Bichat, octobre 1958.
22. MAIRE (R.). — *La Clinique*, 55, n° 549, juillet-août 1960, p. 327-329.
23. ROSKIN. — *Abhandl. d. Deutsch Akadé der Wiss z. Berlin-Klasse Medizin*, 1906, n° 3, p. 343-354.
(En allemand). Résumé des principaux travaux cytologiques de ROSKIN.
24. BROD. — *Bulletin de la Société Médicale de Pau*, n° 41, 1961.
Résultats provisoires d'un traitement d'une néoplasie à métastases multiples.

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

A. Travaux initiaux russes sur l'animal	13
B. Essais cliniques russes	13
C. Essais expérimentaux français : BRUMPT et RUDALI, GAILLARD, BRUMPT, MARTINEZ .	16
D. Essais expérimentaux étrangers : SPAIN, LOB, HAUSCHKA, GOODWIN, MALISOFF	20
E. Essais expérimentaux lyonnais : COUDERT et JUTTIN	26
F. Essais cliniques : COUDERT, Thèses de SPADOTTO, ROZEN, GASIGLIA ..	28
G. Travaux expérimentaux récents : ROSKIN et Ecole COUDERT et BATTESTI	30

CHAPITRE II

BASES THÉORIQUES ET EXPÉRIMENTALES

A. Inoculations à l'animal sain et cancéreux	31
B. Effets macroscopiques	32
1. Notions de souches actives	33
2. Doses	34
3. Résultats selon le stade d'évolution	36
4. Durée du traitement	37
C. Effets histologiques	38
D. Effets biologiques	39
1. Métabolisme	39
2. Teneur du noyau en A.D.N.....	39
3. Indice mitotique	39
4. Processus enzymatique d'oxydation	40
E. Effet biologique secondaire (cachexie)	41

F. Fixation des extraits de <i>T.C.</i> sur cellules néoplasiques.	42
G. Propriétés de type enzymatique de l'endotoxine.....	42

CHAPITRE III

OBSERVATIONS CLINIQUES

Classées selon type clinique.....	45
-----------------------------------	----

CHAPITRE IV

COMMENTAIRES CLINIQUES

Types d'action clinique :

1. Douleur	75
2. Envahissement local	77
3. Métastases	77
4. Etat général	78
5. Affectivité	79
6. Appétit	79
7. Poids	80
8. Ralentissement de l'évolution avec parfois survie.	81

CHAPITRE V

DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

A. Qualité du produit utilisable	87
B. Place dans la thérapeutique par rapport aux thérapeu- tiques classiques	87
C. Doses :	
Posologie massive	88
Traitement de début ou d'attaque (pos forte)	88
Traitement d'entretien (pos modérée)	89
Traitement d'entretien (pos filée)	89
D. Critères de choix des doses et durée des cures	89
E. Incidents, accidents	90
CONCLUSIONS	91
BIBLIOGRAPHIE	93

